

Aus der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie des  
Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. T. Volk

**Vergleich zwischen aepEX-Index und Bispektral-Index  
bei Einleitung einer Propofol-Narkose**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes**

vorgelegt von  
Brigitte Tessaro  
geboren am 08.08.1978  
in Esch-sur-Alzette

# Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung.....	6
2. Einleitung .....	10
2.1 EEG.....	11
2.1.1 Entstehung des EEG.....	11
2.1.2 Frequenzband des EEG.....	13
2.1.3 Automatische Analyseverfahren des Roh-EEG .....	14
Fast - Fourier – Transformation.....	14
Monoparameter .....	15
Bispektralanalyse .....	17
2.1.4 EEG-Veränderungen während Allgemeinanästhesie.....	18
2.2 Narkose-EEG-Monitoring .....	20
2.2.1 Bispektral-Index-monitor BIS A-2000 Version XP .....	20
2.2.2 Berechnung des Bispektral-Index (BIS) .....	23
2.2.3 BIS-Index und klinische Endpunkte.....	24
2.3 Akustisch evozierte Potenziale (AEP).....	24
2.3.1 Entstehung eines AEP .....	24
2.3.2 Einteilung.....	25
Frühe Potenziale (FAEP) .....	25
Mittlere Potenziale (MAEP) .....	25
Späte Potenziale (SAEP) .....	26
2.3.3 Automatische Analyseverfahren der AEP .....	26
Mittelungsverfahren .....	26
Fast-Fourier-Transformation .....	27
Wavelet-Analyse .....	27
2.3.4 AEP-Veränderungen während Allgemeinanästhesie .....	29
FAEP .....	29
MAEP .....	29
SAEP.....	29
2.3.5 AEP und Opioide.....	30
2.3.6 AEP und Awareness .....	31
2.3.7 Technische Voraussetzungen.....	31
2.4 Narkose-AEP-Monitoring .....	31
2.4.1 aepEX-Monitor .....	31
Berechnung des aepEX-Index .....	32
2.4.2 A-Line AEP-Monitor.....	33

2.5 Berechnungen der Propofol-Plasma- und Effekt-Kompartiment-Konzentrationen.....	33
2.6 Fragestellungen der vorliegenden Untersuchung .....	37
3. Material und Methodik.....	38
3.1 Patienten .....	38
Einschlusskriterien .....	38
Ausschlusskriterien .....	38
3.2. Patientenaufklärung .....	38
3.3. Untersuchung der Patienten .....	39
3.4 Vorbereitungen vor der Narkoseeinleitung.....	39
3.5 Anschluß des EEG-Monitorings .....	39
3.6 Narkoseeinleitung .....	40
3.7 Auswertungen der Studiendaten.....	41
Pharmakokinetische/Pharmakodynamische Berechnungen .....	41
3.8 Vorhersagewahrscheinlichkeit .....	44
3.9 Statistiken.....	44
4. Ergebnisse .....	45
4.1 Demographische Daten .....	45
4.2 Eingegangene Datenpaare aus BIS- und aepEX-Index-Werten.....	45
4.3 BIS- und aepEX-Index zu klinischen Endpunkten.....	45
4.4 Anwendung des pharmakokinetisch/pharmakodynamischen Modells .....	47
5. Diskussion .....	54
5.1 Zusammenfassung der Studienergebnisse.....	54
5.2 Entwicklung der EEG- und AEP-Analyse zur Messung der Narkosetiefe .....	54
5.3 Diskussion der eigenen Studiendaten.....	56
5.4 Fazit der vorliegenden Studie .....	63
6. Literaturverzeichnis .....	64
7. Publikationen.....	72
8. Danksagung .....	73
9. Lebenslauf.....	74

# Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Schematische Darstellung eines Dipolfeldes.....	12
Abb.2: Frequenzband des EEG, Abbildung aus „Überwachung der Narkosetiefe“ 2. Aufl. ....	13
Abb.3: Fast-Fourier-Transformation.....	15
Abbildung aus Schmidt GN, Bischoff P, Neuromonitoring zur Abschätzung der Narkosetiefe. Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie 2004; 39: 33-63 .....	15
Abb.4: Medianfrequenz bei einem wachen (links) und einem anästhesierten Patienten (rechts). Abbildung aus „Überwachung der Narkosetiefe“, 2. Auflage.....	16
Abb.5: Spektrale Eckfrequenz bei einem wachen (links) und einem anästhesierten Patienten (rechts), Abbildung aus „Überwachung der Narkosetiefe“, 2. Auflage.....	16
Abb.6: Peakfrequenz bei einem wachen (links) und einem anästhesierten Patienten (links), Abbildung aus „Überwachung der Narkosetiefe“, 2. Auflage .....	17
Abb.7: EEG-Veränderungen mit zunehmender Anästhetikakonzentration, Abbildung aus Bruhn J, „Überwachung der Narkosetiefe und neurophysiologisches Monitoring“. Forum moderne Inhalationsanästhesie, Oberursel 2004. ....	19
Abb.8: monophasischer Verlauf des Bispektral-Index (durchgezogene Linie) und Verlauf von SEF 95 und Medianfrequenz (gestrichelte Linie) mit zunehmender Anästhetikakonzent.....	20
Abb.9: BIS-Sensor XP Einmalelektrode.....	21
Abb.10: BIS A-2000 Version XP. ....	22
Abb.11: Berechnung des BIS-Index.....	23
Abb.12: Einfluß der Burst-Suppression Ratio auf den BIS-Index.....	24
Abb.13: Akustisch evozierte Potenziale FAEP, MAEP, SAEP und die dazugehörigen anatomischen Strukturen, Abbildung aus „Überwachung der Narkosetiefe“, 2. Auflage. ....	26
Abb.14: Analyse von akustisch evozierten Potenzialen mit der Wavelet-Analyse.....	28
Abb.15: Veränderungen der akustischen Potenziale unter steigender Isoflurandosierung ...	30
Abb.16: aepEX-Sensor 1109 mit 1 Erdungselektrode an der Stirnmitte, 2 aktiven Messelektroden an der Stirn und am Mastoid und ein Kopfhörer.....	32
Abb.17: aepEX-Monitor im klinischen Einsatz .....	32
Abb.18: Schematische Darstellung des 3-Kompartiment-Modells, Abbildung aus „Überwachung der Narkosetiefe“, 2. Auflage .....	35
Abb.19: Bispektral-Index (schwarze Punkte), aepEX-Index (graue Punkte), Propofol Plasma-Konzentration und Propofol Effekt-Kompartiment-Konzentration im zeitlichen Verlauf für eine repräsentative Patientin. ....	47



Abb.20: Zusammenhang zwischen gemessenem Bispektral-Index (schwarze Punkte), aepEX-Index (graue Punkte) und der zugehörigen berechneten Propofol Plasma-Konzentration für einen repräsentativen Patienten. Aufgrund der Hysterese kommt es zur Ausbildung einer „Schleife“ bei An- und Abflutung von Propofol. ....	48
Abb.21: Berechnete Propofol Effekt-Kompartiment-Konzentration versus gemessene BIS-Index Werte (schwarze Punkte) und aepEX-Index Werte (graue Punkte) für eine Patientin. Die in Abb. 21 vorhandene zeitliche Verzögerung zwischen Propofol-Plasma-Konzentration und EEG-Effekt verschwindet. Es kommt zum Kollabieren der Hystereseschleife.....	49
Abb.22: Berechnete Propofol-Effekt-Kompartiment-Konzentration versus gemessenen BIS-Index für die Patientin mit dem höchsten $R^2 = 0,98$ .....	50
Abb.23: Berechnete Propofol-Effekt-Kompartiment-Konzentration versus gemessenen aepEX-Index für die Patientin mit dem höchsten $R^2 = 0,97$ .....	50
Abb.24: Berechnete Propofol-Effekt-Kompartiment-Konzentration versus gemessenen BIS-Index für die Patientin mit dem niedrigsten $R^2 = 0,93$ .....	51
Abb.25: Berechnete Propofol-Effekt-Kompartiment-Konzentration versus gemessenen aepEX-Index für die Patientin mit dem niedrigsten $R^2 = 0,39$ .....	52

## Abkürzungsverzeichnis

EEG	Elektroencephalogramm
AEP	Akustisch evozierte Potenziale
FAEP	Frühe akustisch evozierte Potenziale
MAEP	Mittlere akustisch evozierte Potenziale
SAEP	Späte akustisch evozierte Potenziale
TCI	Target-Controlled-Infusion
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie
ASA	American Society of Anesthesiologists
OAA/S Score	Observer's assessment of alertness/sedation scale

# 1. Zusammenfassung

Die Effekte von Anästhetika auf das EEG wurden seit Anfang des zwanzigsten Jahrhunderts beschrieben [Gibbs, 1937]. Erst in den letzten 25 Jahren konnten dank der Fortschritte in der Computer- und Monitortechnologie die hypnotischen Effekte von Medikamenten im EEG oder auf akustisch evozierte Potenziale registriert und im klinischen Alltag genutzt werden.

Der Bispektral Index (BIS, Aspect, USA, Version XP) ist ein weltweit genutztes und in zahlreichen Untersuchungen validiertes automatisches Narkose-EEG-Interpretationssystem. Die EEG gesteuerte Anästhesie mit dem Bispektralindex zeigt deutliche Vorteile gegenüber einer konventionell geführten Anästhesie: der Anästhetikaverbrauch konnte reduziert und die Aufwachzeiten verkürzt werden [Gan, 1997; Song, 1997; Yli-Hankala, 1999; Bannister, 2001; Kreuer, 2003; Guignard, 2001].

**Hintergrund:** Der aepEX Monitor (Medical Device Management Ltd, Essex, UK) ist ein Monitor zum Registrieren akustisch evozierter Potentiale und wurde zur Bestimmung der Narkosetiefe entwickelt. In dieser Studie wurde der aepEX-Index mit dem Bispektral-Index während der Narkoseeinleitung mit Propofol verglichen.

Insgesamt wurden 22 Patientinnen im Alter von  $43 \pm 12$  Jahren (ASA I-II), die sich einer gynäkologischen Operation unterziehen mussten, in die Studie eingeschlossen.

**Methode:** Die Elektroden für den BIS- und aepEX-Monitor sowie ein Kopfhörer für die akustischen Reize wurden gemäß Angaben des Herstellers angelegt.

Die Narkose wurde kontinuierlich mit Propofol einer Spritzenpumpe (20 mg/kgKG/h) eingeleitet. Diese Dosierung wurde bis zu Erreichen eines BIS-Wertes von 20 weitergeführt. Nach dem Erreichen des BIS-Zielwertes wurde der Propofol-Perfusor auf 1 mg/kgKG/h reduziert.

Die Wirkung von aepEX und BIS in Bezug auf die Vorhersagekraft für den Verlust des Bewusstseins wurde durch die Vorhersagewahrscheinlichkeit ( $P_k$ ) berechnet.

Auf der Grundlage des BIS- und aepEX-Index wurde ein pharmakokinetisch / -dynamisches Modell für Propofol berechnet. Angegeben sind die Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung.

**Ergebnisse:** Die Durchschnittswerte des wachen Patienten betrugen beim BIS  $95 \pm 6$  (75-98), beim aepEX  $69 \pm 14$  (49-99). Der Verlust einer verbalen Reaktion auf Aufforderung trat bei einem Index-Wert von  $70 \pm 14$  für den BIS ( $P < 0,05$ ) und bei  $57 \pm 15$  für den aepEX ( $P < 0,05$ ) auf. Der Verlust des Lidreflexes trat im Durchschnitt bei einem BIS-Wert von  $63 \pm 18$  und bei einem aepEX-Wert von  $54 \pm 11$  auf. Die Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_k$  für Bewusstlosigkeit/Bewusstsein (Verlust des Lidreflexes) unterschied sich nicht signifikant zwischen dem BIS-Index [ $P_k = 0,90 \pm 0,14$ ] und den aepEX-Wert [ $P_k = 0,83 \pm 0,21$ ]. Die Vorhersagewahrscheinlichkeit und die Korrelation zwischen den EEG-Messungen und der Propofol Effekt-Kompartiment-Konzentration waren signifikant besser für den BIS Monitor [ $R^2 = 0,96 \pm 0,02$ ;  $P_k = 0,88 \pm 0,03$ ] als für aepEX [ $R^2 = 0,71 \pm 0,26$ ;  $P_k = 0,79 \pm 0,05$ ] ( $P < 0,05$ ).

**Zusammenfassung:** Die Einleitung einer Narkose mit Propofol wird sowohl vom BIS- als auch vom aepEX-Monitor adäquat erfasst. Jedoch konnte der BIS-Index die Veränderungen der elektroencephalographischen Effekte vom Propofol besser erkennen als der aepEX-Index.

## Summary

The effects of anesthetics on the EEG had been described in the beginning of the last century [Gibbs, 1937]. But only the advances of the computer and monitor technology of the last 25 years enabled a widespread clinical application of the EEG or auditory evoked potentials to monitor the hypnotic effects of anesthetic drugs.

The bispectral index (BIS, Aspect Medical Systems, Natick, USA) is a worldwide used and in many studies validated system for processing the EEG. EEG-guided anesthesia with the bispectral index shows significant clinical advantages compared with not EEG-guided anesthesia. The anesthetic drug consumption is reduced and recovery time is shortened [Gan, 1997; Song, 1997; Yli Hankala, 1999; Bannister, 2001; Kreuer, 2003; Guignard, 2001].

Therefore bispectral index became the “gold standard” of EEG monitoring in anesthesia.

**Background:** The aepEX monitor™ (Medical Device Management Ltd, Essex, UK) is a commercially available auditory evoked potential (AEP) monitor designed to estimate the depth of anaesthesia. This study was designed to compare aepEX and BIS™ (Aspect, USA, version XP) values at induction of anesthesia.

Twenty-two female patients,  $43 \pm 12$  yrs, ASA I or II were studied.

**Methods:** Electrodes for BIS and aepEX monitoring and a headphone for auditory stimuli were applied as recommended by the manufacturers. Anesthesia was induced with  $20 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$  propofol. The propofol infusion was continued until a BIS value of 20 was reached, then the propofol infusion was reduced to  $1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ . Prediction probability was calculated for consciousness vs. unconsciousness. The correlation analysis of BIS and aepEX index with the propofol effect compartment concentration was obtained by pharmacodynamic modeling. Values are mean  $\pm$  SD.

**Results:** Mean values before induction of anesthesia were  $95 \pm 6$ , range 75-98 for BIS and  $69 \pm 14$ , range 49-99 for aepEX. With loss of verbal response both values were significantly reduced to  $70 \pm 14$  for BIS ( $P < 0.05$ ) and  $57 \pm 15$  for aepEX ( $P < 0.05$ ). With loss of eyelash reflex values were  $63 \pm 18$  for BIS and  $54 \pm 11$  for aepEX. The prediction probability  $P_K$  for consciousness vs. unconsciousness (i.e. loss of

eyelash reflex) was not significantly better for BIS [ $P_K = 0.90 \pm 0.14$ ] than for aepEX [ $P_K = 0.83 \pm 0.21$ ]. The correlations and the prediction probabilities between the electroencephalographic measures and propofol effect compartment concentrations were significantly better for BIS [ $R^2 = 0.96 \pm 0.02$ ;  $P_K = 0.88 \pm 0.03$ ] than for aepEX [ $R^2 = 0.71 \pm 0.26$ ;  $P_K = 0.79 \pm 0.05$ ] ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** During propofol induction of anesthesia a decrease of the depth of anaesthesia as indicated by BIS monitoring is accompanied by corresponding effects shown by the aepEX. However, BIS index detected the electroencephalographic effects of propofol better than aepEX.

## 2. Einleitung

Eine Allgemeinanästhesie hat unter anderem das Ziel, das Bewusstsein des Patienten für die Dauer des chirurgischen Eingriffs auszuschalten. Der Patient soll sich postoperativ nicht an die Operation erinnern können. Erinnerungen an intraoperative Ereignisse gehören zu den größten Ängsten, die ein Patient vor einem operativen Eingriff hat. Die Einschätzung der Narkosetiefe gehört deshalb zu den wichtigsten Aufgaben des Anästhesisten.

Zu Zeiten der Äthertropfnarkose wurde dazu das 1937 von Guedel entwickelte Schema verwendet [Guedel, 1937]. Bei modernen Narkosekonzepten, bestehend aus Hypnotikum, Opioiden und/oder Muskelrelaxantien ist das Guedel-Schema allerdings nicht mehr verwendbar. Deshalb wird die Dosierung der verwendeten Medikamente in den meisten Fällen anhand der hämodynamischen Zeichen (Blutdruck, Herzfrequenz) gewählt. Zum Beispiel können ein Blutdruckanstieg und/oder eine Steigerung der Herzfrequenz für eine zu flache Narkose sprechen.

Diese doch relativ unsicheren Zeichen können dazu führen, dass Patienten eine sogenannte Awareness haben, das heißt während einer Allgemeinanästhesie erwachen und z.B. Geräusche oder Gespräche wahrnehmen [Spahn, 2001]. Klinische Zeichen sind zur genauen Steuerung der Narkosetiefe nicht immer ausreichend.

Gibbs beschrieb 1937 schon die Wirkung von Anästhetika auf das EEG (Elektroenzephalogramm) [Gibbs, 1937]. Da Anästhetika das EEG des Menschen beeinflussen, wurden Monitore zur automatischen Analyse des Narkose-EEG entwickelt, unterstützt durch die Fortschritte in der Computertechnik und Informatik. Diese ermöglichen es, die hypnotische Wirkung der meisten Anästhetika im EEG zu erkennen, zu interpretieren und somit die Narkosetiefe über die Berechnung von Indizes zu bestimmen. Diese können dann wiederum für die Dosierung von Anästhetika verwendet werden.

Das in der Neurologie verwendete internationale 10/20 System [Jasper, 1958] ist technisch sehr aufwendig und ist zur EEG-Aufnahme im Operationssaal nicht geeignet. Bei Veränderungen des EEG durch Anästhetika handelt es sich um generalisierte Veränderungen. Daher ist eine 1 oder 2 Kanal Überwachung zur EEG-Analyse und Bestimmung der Narkosetiefe absolut ausreichend und wird von den aktuellen Monitoren zur Überwachung der Anästhesietiefe verwendet.

Der BIS-Monitor mit dem dazugehörigen Bispektral-Index [Sigl, 1994] war ein großer Fortschritt in der Entwicklung der Monitore zur EEG-Analyse. Er wurde in zahlreichen Studien validiert [Katoh, 1998; Bruhn 2001]. Durch die Dosierung von Anästhetika anhand des BIS Index kann der Anästhetikverbrauch reduziert und die Aufwachzeiten nach einem operativen Eingriff verkürzt werden [Gan, 1997; Kreuer, 2002; Yli-Hankala, 1999; Bannister, 2001; Guingard, 2001]. Der Bispektralindex hat sich zum Goldstandard zur Überwachung der hypnotischen Komponente einer Allgemeinanästhesie durchgesetzt.

Aus dem EEG lassen sich nach Ausüben von akustischen Reizen sogenannte akustisch evozierte Potenziale (AEP) ableiten. Die Analyse von akustisch evozierten Potenzialen ermöglicht ebenso durch die Berechnung von Indizes die bessere Ansteuerung der Narkosetiefe. So wurden parallel zu den EEG-Monitoren auch sogenannte AEP-Monitore entwickelt. 2001 wurde der erste Monitor zur Bestimmung der Narkosetiefe über AEP, der sogenannte A-Line Monitor in Deutschland eingeführt. Mehrere Jahre später kam der aepEX-Monitor mit dem dazugehörigen aepEX-Index auf den Markt. Nur wenige Studien wurden bisher mit diesem AEP-Monitor durchgeführt. Da akustisch evozierte Potenziale zusätzliche Informationen zum Spontan-EEG aufweisen, sind Studien zum Vergleich von Spontan-EEG-Indizes mit AEP-Indizes sinnvoll.

## **2.1 EEG**

### **2.1.1 Entstehung des EEG**

Berger beschreibt zu Beginn des 20ten Jahrhunderts die erste Ableitung des menschlichen EEG [Berger, 1929]. Anhand eines Galvanometers und einer Elektrode, die er auf den Kopf seines Sohnes positionierte, gelang es ihm, elektrische Ausschläge der Hirnrinde - auch Kortex genannt - aufzuzeichnen. In den nächsten Jahrzehnten entwickelte sich das EEG zu einem wichtigen Instrument zur Diagnose von neurologischen Erkrankungen wie zum Beispiel Epilepsie, hypoxische Hirnschäden, entzündliche Hirnerkrankungen usw.

Auch mit der heutigen modernen Technik registriert das EEG lediglich die elektrische Aktivität des Kortex. In der Hirnrinde befinden sich senkrecht orientierte Pyramidenzellen, entlang derer sich elektrische Dipole bilden. Die Summe dieser elektrischen Dipole kann mittels Elektroden an der Kopfoberfläche erfasst werden.



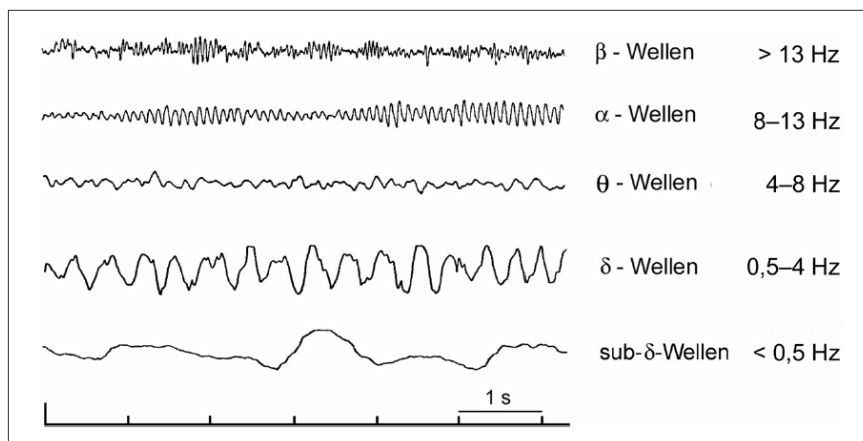


### 2.1.2 Frequenzband des EEG

Jedes EEG ist durch eine bestimmte Frequenz gekennzeichnet, die in Herz (Hz) angegeben wird. Die Frequenzen, die über die Kopfoberfläche abgeleitet werden, liegen zwischen 0 und 30 Herz.

Das Frequenzband wird in 4 Bereiche, die mit griechischen Buchstaben gekennzeichnet sind, eingeteilt:

- beta ( $\beta$ ): >13 Hz
- alpha ( $\alpha$ ): 8-13 Hz
- theta ( $\theta$ ): 4-8 Hz
- delta ( $\delta$ ): 0,5-4 Hz



**Abb.2:** Frequenzband des EEG, Abbildung aus „Überwachung der Narkosetiefe“, 2. Auflage.

Die hinteren Hirnregionen bestimmen den EEG-Grundrhythmus. Da Muskel- und Augenbewegungen den Grundrhythmus beeinflussen, sollte das EEG in Ruhe und bei geschlossenen Augen aufgenommen werden. Bei den meisten Menschen ist der Grundrhythmus im Bereich der alpha Aktivität, das bedeutet, die Frequenzen befinden sich zwischen 8 und 13 Hz.

Liegt eine diffuse Hirnschädigung vor, kommt es zu einer Verlangsamung des EEG-Rhythmus, die als Allgemeinveränderung bezeichnet wird. Bei einer schweren Hirnschädigung treten sogenannte schwere Allgemeinveränderungen auf. Diese schweren Allgemeinveränderungen können in „Burst-Suppression“ Muster übergehen. Burst-Suppression bedeutet, dass eine kortikale Inaktivität (Suppression) nach mehreren Sekunden durch kurze Phasen kortikaler Aktivität (Bursts) unterbrochen wird.

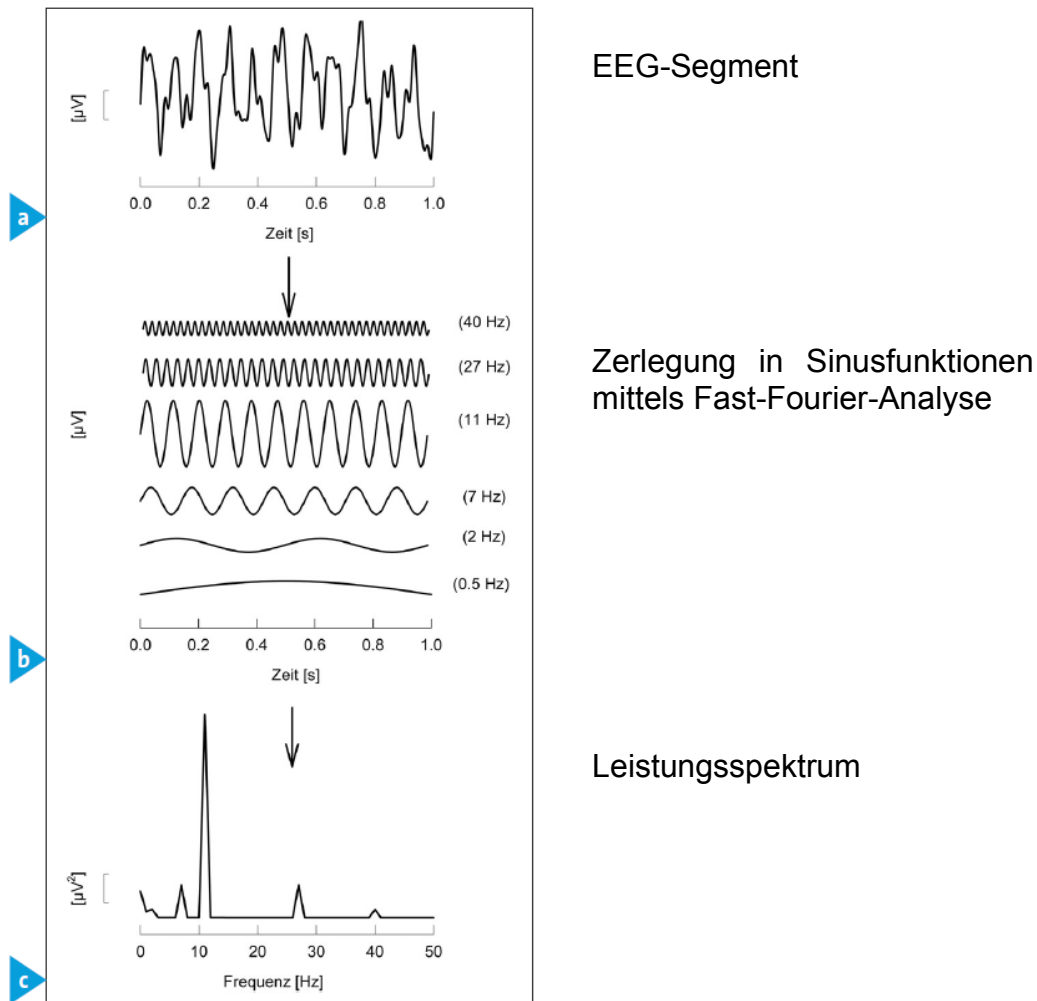
### **2.1.3 Automatische Analyseverfahren des Roh-EEG**

Eine Interpretation des Roh-EEG ist parallel zur Narkoseführung für den Anästhesisten gleichzeitig mit seinen anderen Aufgaben nur schwer möglich. Daher beinhalten Monitore zur Überwachung der Anästhesietiefe eine Interpretationssoftware zur automatischen Analyse des Roh-EEG. Dabei wird aus dem Roh-EEG ein Index berechnet. Ein wesentlicher Schritt in der Index Berechnung ist die Fast - Fourier - Transformation des Roh-EEG.

#### ***Fast - Fourier – Transformation***

Die Fourier Transformation zerlegt ein Signal in eine Summe von Sinusfunktionen unterschiedlicher Frequenzen und Amplituden. Jean Baptiste Joseph Fourier (1768-1830), ein französischer Physiker und Mathematiker, war der Erfinder der Fourier Transformation. Diese findet in vielen unterschiedlichen Fachgebieten wie zum Beispiel Optik, Akustik, Signalverarbeitung und der Ozeanographie Anwendung.

Das Roh-EEG lässt sich ebenso von der Fast-Fourier-Transformation in mehrere Sinusfunktionen zerlegen. Jede Sinusfunktion besitzt eine eigene Frequenz und Amplitude. Aus dieser Zerlegung ergeben sich Informationen über Frequenz, Amplitude und Phasenwinkel der verschiedenen Sinus-Schwingungen des analysierten Roh-EEG Abschnittes. Aus der Summe der Sinusfunktionen entsteht ein Leistungsspektrum oder Powerspektrum. Das Leistungsspektrum ist das Ergebnis der Fast-Fourier-Analyse und ermöglicht eine Erfassung der Frequenzverteilung innerhalb des untersuchten EEG-Abschnittes.



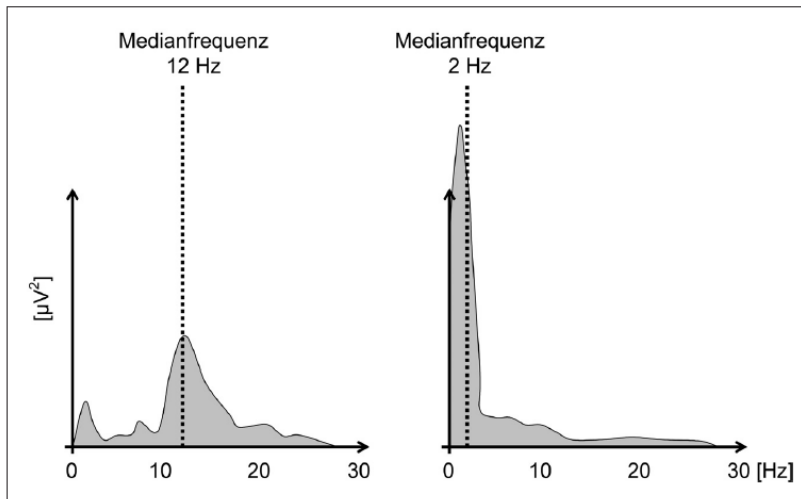
**Abb.3:** Fast-Fourier-Transformation mit Zerlegung eines EEG-Abschnittes in mehrere Sinusfunktionen. Endergebnis der Fast-Fourier-Analyse ist das Leistungsspektrum mit einem Überblick über die Frequenzverteilung innerhalb der untersuchten EEG-Epoche. Abbildung aus Schmidt GN, Bischoff P, Neuromonitoring zur Abschätzung der Narkosetiefe. Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie 2004; 39: 33-63

Beim Leistungsspektrum sind die Frequenzen auf der X-Achse und die Aktivität (Power) ( $\mu V^2$ ) auf der Y-Achse dargestellt. Die Power wird für die jeweiligen Frequenzbereiche angegeben. Die Gesamtaktivität des Leistungsspektrums entspricht dabei der Gesamtfläche unter der Kurve [Kugler, 1981].

## Monoparameter

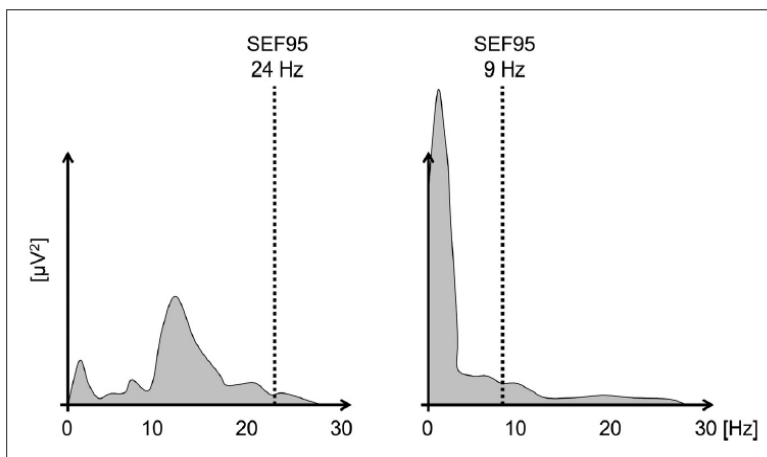
Aus dem Leistungsspektrum werden folgende Monoparameter berechnet: Medianfrequenz, Spektrale Eckfrequenz und Peakfrequenz.

- **Medianfrequenz:** Frequenz unter- und oberhalb derer 50% der Gesamtaktivität liegen



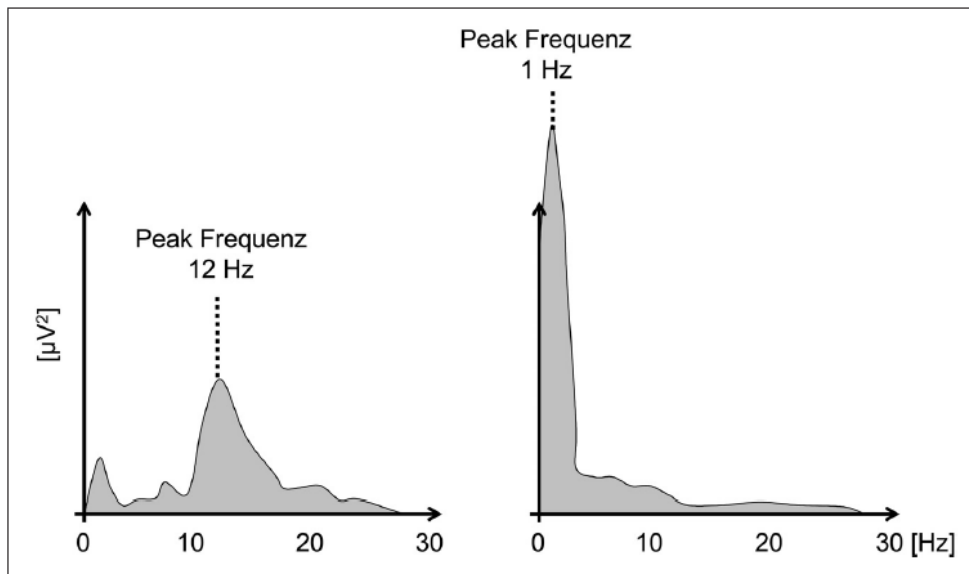
**Abb.4:** Medianfrequenz bei einem wachen (links) und einem anästhesierten Patienten (rechts). Abbildung aus „Überwachung der Narkosetiefe“, 2. Auflage.

- **Spektrale Eckfrequenz:** Frequenz unterhalb derer 90% (SEF90) oder 95% (SEF95) der Gesamtaktivität liegen



**Abb.5:** Spektrale Eckfrequenz bei einem wachen (links) und einem anästhesierten Patienten (rechts), Abbildung aus „Überwachung der Narkosetiefe“, 2. Auflage

- **Peakfrequenz:** Die Frequenz, bei der die höchste Aktivität gemessen wird



**Abb.6:** Peakfrequenz bei einem wachen (links) und einem anästhesierten Patienten (rechts), Abbildung aus „Überwachung der Narkosetiefe“, 2. Auflage

Anästhetika - mit der Ausnahme von Ketamin [Sakai, 1999] - führen grundsätzlich zu einer Abnahme der Frequenzen im Roh-EEG. Monoparameter können daher theoretisch zur Steuerung der Narkosetiefe eingesetzt werden. Bei der Interpretation der Monoparameter muss jedoch berücksichtigt werden, dass es sowohl unter niedriger Anästhetikadosierung als auch unter hoher Anästhetikadosierung zu einem Anstieg der Monoparameter kommt anstelle einer Abnahme. Dies limitiert den Einsatz der Monoparameter zur Bestimmung der Narkosetiefe, insbesondere in oberflächlichen und sehr tiefen Narkosebereichen (siehe Kapitel 2.1.4, EEG-Veränderungen während Allgemeinanästhesie).

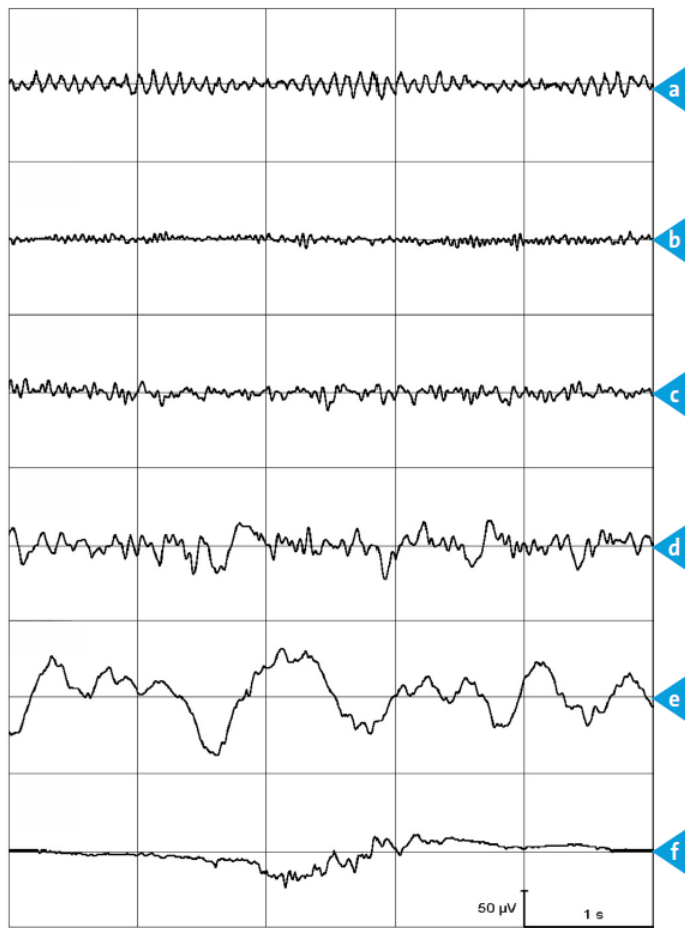
### **Bispektralanalyse**

Die Bispektralanalyse umfasst die mathematische Analyse des Roh-EEG und berechnet nach Fast-Fourier-Transformation eines EEG-Abschnittes die Kopplung der Phasenwinkel (Phasenkopplung) der verschiedenen Sinusfunktionen zueinander. Sigl und Chamoun publizierten 1994 eine Arbeit über die Analyse des Roh-EEG mittels Bispektralanalyse [Sigl, 1994].

#### **2.1.4 EEG-Veränderungen während Allgemeinanästhesie**

Grundsätzlich kommt es mit zunehmender Anästhetikakonzentration zu einer Abnahme der Frequenz und zu einer Zunahme der Amplitude des EEG-Signals. Im Detail kommt es abhängig von der Anästhetikakonzentration chronologisch zu folgenden Veränderungen des EEG:

- Bei einer niedrigen Dosis Anästhetikum kommt es zu einem hochfrequenten Beta-Rhythmus (Abb. 7 b).
- Bei einer weiter steigenden Anästhetikadosierung kommt es zu einer Verlangsamung der Frequenzen und Zunahme der Amplituden mit Theta- und Delta-Wellen (Abb. 7 c-e).
- In tiefer Narkose kommt es zu einer globalen Minderung der elektrischen Aktivität bis zum Nulllinien-EEG. Kommt es nach mehreren Sekunden kortikaler Inaktivität (Suppression) zur kurzen Unterbrechung durch kortikale Aktivität (Bursts), spricht man von „Burst-Suppression“ Muster (Abb. 7 f). Kortikale Stille bedeutet, dass nur noch ein Nulllinien-EEG vorliegt.
- Wird die Anästhetikadosierung reduziert, kann man dieselben EEG-Veränderungen in umgekehrter Reihenfolge beobachten.

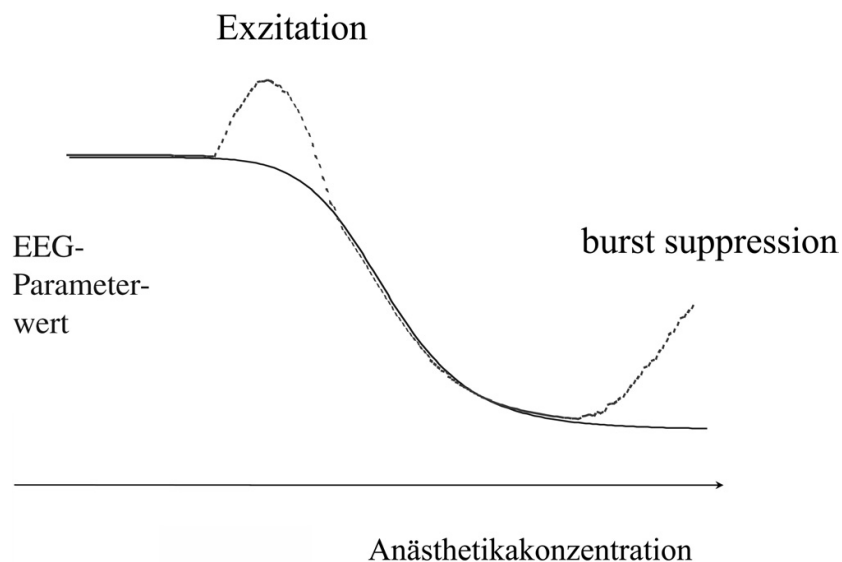


**Abb.7:** EEG-Veränderungen mit zunehmender Anästhetikakonzentration, Abbildung aus Bruhn J, „Überwachung der Narkosetiefe und neurophysiologisches Monitoring“. Forum moderne Inhalationsanästhesie, Oberursel 2004.

Wie schon im Kapitel 2.1.3.2 erwähnt, können nach Fast-Fourier-Transformation einer EEG-Epoche Monoparameter (SEF 95, SEF 90, Medianfrequenz, Peakfrequenz) aus dem Leistungsspektrum berechnet werden.

Diese Monoparameter sind jedoch zur Steuerung der Narkosetiefe nicht optimal geeignet. Die Erklärung dafür ist, dass es - wie oben beschrieben - unter niedrigen Anästhetikakonzentrationen zu einem hochfrequenten Beta-Rhythmus und unter hoher Anästhetikadosis zu Burst-Suppression Mustern kommt. Die SEF 95 steigt beispielsweise in beiden Phasen (Abb.8). Der Anästhesist erwartet jedoch unter steigender Anästhetikadosis eine Abnahme eines EEG-Parameters. So kann es durch eine Fehlinterpretation der Monoparameter dazu kommen, dass der Anästhesist die Narkose unnötig vertieft. Bruhn beschrieb 2003 die Limitierung der Monoparameter zur Steuerung der Narkose [Bruhn, 2003].





**Abb.8:** monophasischer Verlauf des Bispektral-Index (durchgezogene Linie) und Verlauf von SEF 95 und Medianfrequenz (gestrichelte Linie) mit zunehmender Anästhetikakonzentration.

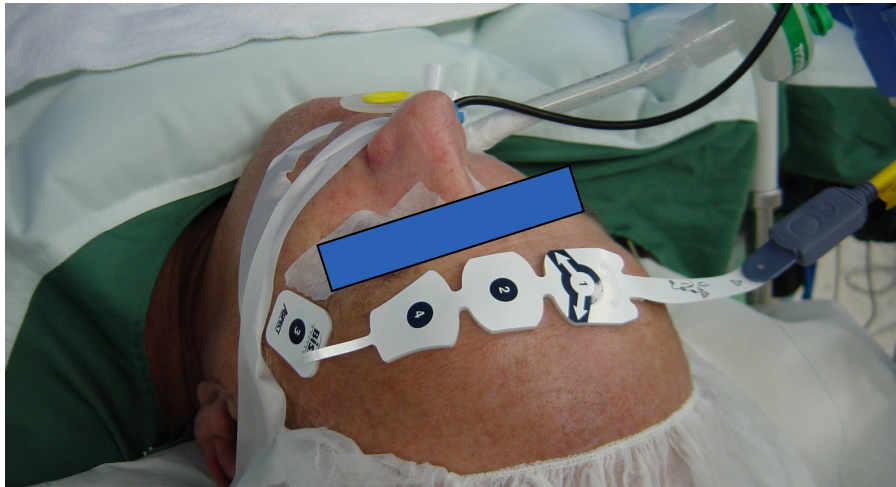
Zur optimalen Steuerung der hypnotischen Komponente einer Narkose wird also ein Index mit monophasischem Verlauf benötigt. Dazu muss zur Berechnung des Index sowohl Beta-Rhythmus als Burst-Suppression Muster vom Monitor erkannt und richtig interpretiert werden. Der Bispektral-Index löst dieses Problem.

## 2.2 Narkose-EEG-Monitoring

### 2.2.1 Bispektral-Index-monitor BIS A-2000 Version XP

Der BIS-Monitor ist ein Monitor zur automatischen EEG-Analyse während einer Allgemeinanästhesie. Er wurde in zahlreichen experimentellen und klinischen Studien validiert und gilt als „Goldstandard“ der EEG-Narkose-Interpretationssysteme. Das aufgenommene analoge EEG-Signal wird im Gerät digitalisiert und der Bispektral-Index (bispectral index scale) berechnet. Zur Ableitung des EEG wird eine Einmal-Klebeelektrode (BIS-Sensor XP) auf die Stirn des Patienten geklebt. Die Firma Aspect (Aspect Medical Systems, Inc., Norwood, MA, USA) empfiehlt das Kleben des Elektrodenstreifens auf der dominanten Hemisphäre. Der Elektrodenstreifen besteht aus einer Referenz- und 2 Messelektroden. Beim BIS-Sensor der Version XP wird oberhalb der Augenbraue eine 4. Elektrode zum Registrieren von Augen- und Muskelbewegungen positioniert. Muskelbewegungen werden dadurch herausgefiltert, da sie zur Ausbildung von Artefakten im EEG führen

und es ansonsten zur Berechnung von zu hohen BIS-Index Werten kommt [Bruhn, 2000].

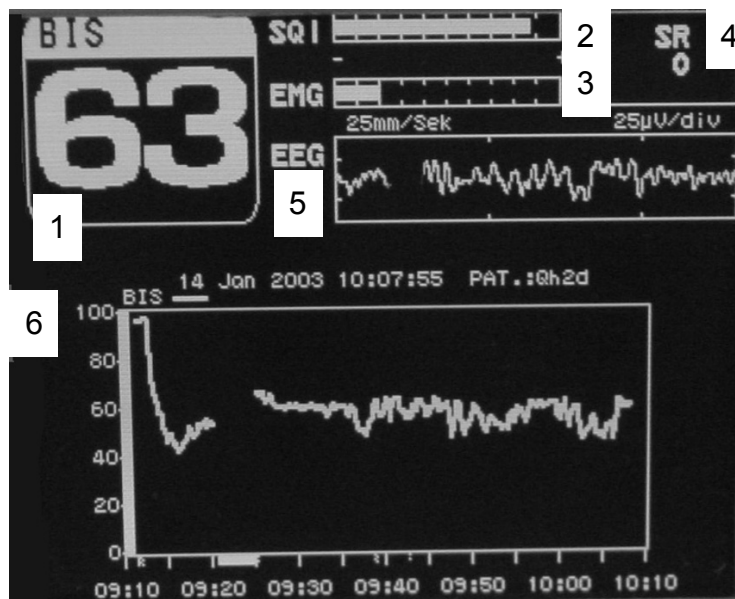


**Abb.9:** BIS-Sensor XP Einmalelektrode bestehend aus einer Referenzelektrode (2), 2 Messelektroden (1,3) und einer Elektrode zur Messung von Augen- und Muskelbewegungen.

Der vom BIS-Monitor berechnete BIS-Index (BIS = bispectral index scale) ist eine dimensionslose Zahl zwischen 100 (wach) und 0 (Nulllinien-EEG). Der Verlauf des BIS-Index ist nahezu monophasisch. Lediglich beim Übergang von einer überwiegenden Delta-Aktivität zu Burst-Suppression kommt es zur Ausbildung eines sogenannten Plateau-Effektes [Kreuer, 2008; Kreuer, 2004].

Einteilung der BIS-Index Werte zum entsprechenden Narkosestadium (ab BIS-Version 3.0):

- |                               |        |
|-------------------------------|--------|
| • Wachheit/intakte Erinnerung | 100-85 |
| • Sedierung                   | 85-65  |
| • Allgemeinanästhesie         | 65-40  |
| • Burst-Suppression EEG       | 30-0   |



**Abb.10:** BIS A-2000 Version XP, Abbildung aus „Überwachung der Narkosetiefe“, 2.Auflage.

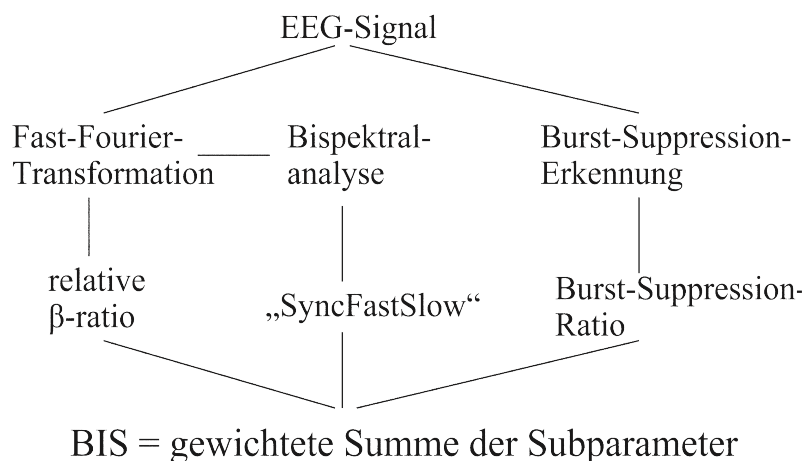
1. BIS-Index (bispectral index scale): Skala 0-100
2. SQI (Signalqualitätsindex): Prozentsatz der gut abgeleiteten Signale während der letzten 60 Sekunden
3. EMG (Elektromyogramm): Messung der Augen- und Muskelartefakte
4. SR (Suppression Ratio): prozentualer Anteil an Nulllinien-EEG in den letzten 60 Sekunden
5. Roh-EEG
6. BIS-Index im zeitlichen Verlauf

### 2.2.2 Berechnung des Bispektral-Index (BIS)

Der Bispektral-Index ist ein gewichteter Index, in dessen Berechnung mehrere Subparameter eingehen. Dies ermöglicht einen nahezu monophasischen Verlauf während der Allgemeinanästhesie. Die paradoxen Anstiege von beispielsweise SEF 95 und Medianfrequenz bei niedriger und hoher Anästhetikadosierung werden jeweils über den Subparameter „relative  $\beta$ -Ratio“ und den Subparameter „Burst-Suppression Ratio“ erkannt, interpretiert und in die Berechnung des BIS-Index implementiert. Nach der Fast-Fourier-Transformation werden zusätzlich spektrale und bispektrale Subparameter berechnet. Der Bispektral-Index ergibt sich aus der Wichtung der in die Berechnung eingehenden Subparameter.

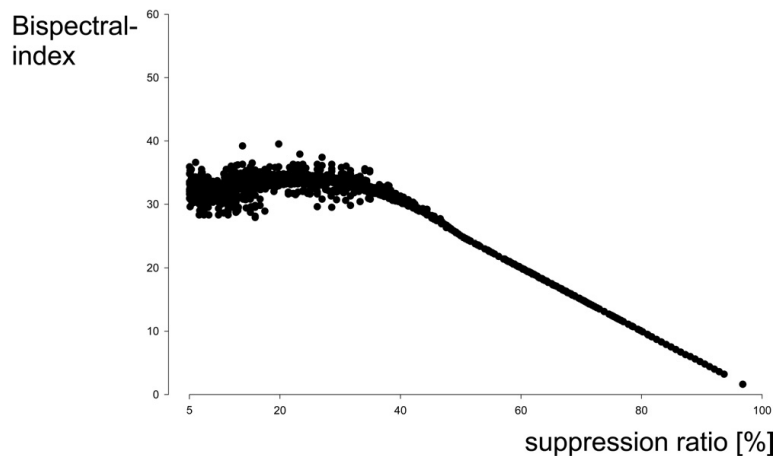
Bisher hat die Firma Aspect Medical Systems die genaue Berechnung des Bispektral-Index nicht veröffentlicht. Es gibt zurzeit unterschiedliche Publikationen zum vermuteten Rechenalgorithmus des Bispektral-Index [Rampil, 1998; Glass, 1997; Bruhn, 2000].

## Komponenten des Bispektralindex



**Abb.11:** Berechnung des BIS-Index aus der Wichtung verschiedener Subparameter [modifiziert nach Rampil, 1998].

Ab einem Burst-Suppression Anteil von mehr als 40% ist der Bispektral-Index alleinig von der Burst-Suppression Ratio abhängig [Bruhn, 2000].



**Abb.12:** Einfluß der Burst-Suppression Ratio auf den BIS-Index. Abbildung aus Bruhn J, BIS and burst suppression: Revealing a part of the BIS algorithm. J Clin Monit Comput 2000; 16: 593-6.

### 2.2.3 BIS-Index und klinische Endpunkte

Viele Untersuchungen haben die gute Korrelation zwischen BIS-Index und hypnotischen Endpunkten gezeigt. Dies wurde sowohl beim Einsatz von intravenösen als auch von inhalativen Anästhetika validiert. Kreuer et al. zeigten, dass die Vorhersagewahrscheinlichkeit für Verlust und Wiedererlangen des Bewusstseins unter Desfluran-Narkose deutlich besser ist für den BIS-Index im Vergleich zum AAI-Index [Kreuer, 2006]. Vergleichbar gute Ergebnisse ergaben sich für den BIS-Index unter Propofol-Remifentanyl Anästhesien [Kreuer, 2003]. Die Vorhersage-wahrscheinlichkeit des BIS-Index für analgetische Endpunkte ist hingegen deutlich schlechter [Bruhn, 2003; Katoh, 1998].

## 2.3 Akustisch evozierte Potenziale (AEP)

### 2.3.1 Entstehung eines AEP

Akustisch evozierte Potenziale sind elektrische Veränderungen der Hirnaktivität als Antwort auf akustische Reize. Anders ausgedrückt führen akustische Reize zu Veränderungen im abgeleiteten Roh-EEG. Diese minimalen EEG-Veränderungen lassen sich visuell nicht durch einen Untersucher erfassen, sondern müssen über elektronische Mittelungsverfahren dargestellt werden.

Ein akustischer Reiz führt in der Cochlea zur Entstehung eines elektrischen Potentials. Dieses Potential wird von der Hörbahn vom N. acusticus über den

Hirnstamm bis zum Kortex fortgeleitet. Das vom Kortex abgeleitete AEP kann je nach Morphologie und zeitlichem Auftreten einer bestimmten anatomischen Struktur zugeordnet werden. So ist es zum Beispiel möglich, anhand von Veränderungen des AEP-Signals, Unterbrechungen der Leitungsbahnen genau zu lokalisieren.

### **2.3.2 Einteilung**

Je nach zeitlichem Auftreten werden die AEP in frühe, mittlere und späte Potenziale unterteilt. Picton et al. beschrieben 1974 die einzelnen Anteile des AEP [Picton, 1974]. Graphisch dargestellt werden die AEP mit Latenzen (ms) auf der X-Achse und Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) auf der Y-Achse.

#### ***Frühe Potenziale (FAEP)***

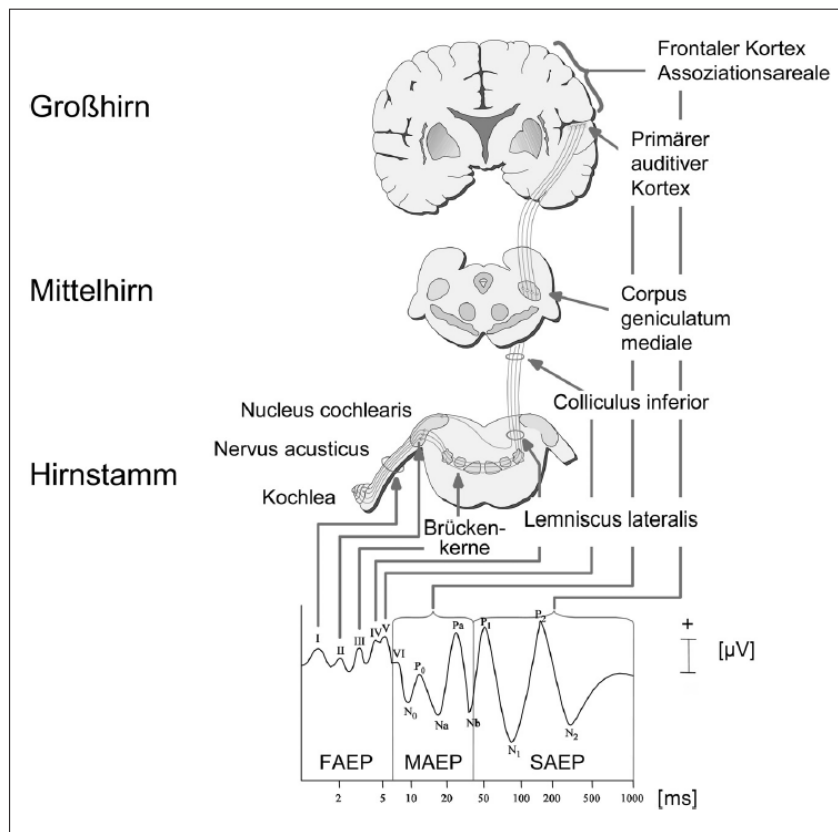
Die frühen Potenziale werden auch als brainstem auditory evoked potentials (BAEP) bezeichnet und treten bis 10 ms nach dem akustischen Reiz auf. Sie entstehen zwischen dem N. acusticus und Hirnstamm und werden insbesondere zur Diagnose von Hörstörungen verwendet. Die FAEP-Welle besteht aus verschiedenen Gipfeln, auch „Peaks“ genannt, die von I-VII nummeriert sind. Jedem Peak ist eine bestimmte anatomische Struktur zugeordnet.

#### ***Mittlere Potenziale (MAEP)***

Die mittleren Potenziale werden auch als mid-latency auditory evoked potentials bezeichnet und treten zwischen 10 und 50 ms nach dem akustischen Reiz auf. Sie entstehen in den Temporallappen [Yvert, 2001]. Durch Anästhetika kommt es zu charakteristischen Veränderungen der MAEP. MAEP sind daher am besten zur Bestimmung der Narkosetiefe geeignet [Davies, 1996; Thornton, 1989]. Die MAEP-Welle besteht aus folgenden 5 Peaks: N0, P0, N<sub>a</sub>, P<sub>a</sub> und N<sub>b</sub>. Dabei bezieht sich „N“ auf nach unten gerichtete negative Ausschläge und „P“ auf nach oben gerichtete positive Ausschläge.

### **Späte Potenziale (SAEP)**

Die späten Potenziale werden auch als late latency auditory evoked potentials bezeichnet und treten 50 ms nach dem akustischen Reiz auf. Sie spiegeln die bewusste Wahrnehmung und kortikale Verarbeitung eines akustischen Reizes wider. Die SAEP-Welle besteht aus 4 Peaks: P1, N1, P2, N2.



**Abb.13:** Akustisch evozierte Potenziale FAEP, MAEP, SAEP und die dazugehörigen anatomischen Strukturen, Abbildung aus „Überwachung der Narkosetiefe“, 2. Auflage.

### **2.3.3 Automatische Analyseverfahren der AEP**

#### **Mittelungsverfahren**

Jedes EEG-Segment nach akustischer Stimulation wird als „Sweep“ bezeichnet. Zur Extrahierung eines AEP werden über Mittelungsverfahren des Roh-EEG mehrere Hundert Sweeps benötigt. Dies bedeutet, dass eine diskontinuierliche Darstellung der AEP entsteht. Eine kontinuierliche Anzeige der AEP lässt sich durch die Technik des gleitenden Mittelwertes oder „moving time average“ erzeugen. Dabei wird nach der Mittelung einer bestimmten Anzahl an Sweeps nach jedem neuen Sweep der älteste aus der Berechnung entfernt.

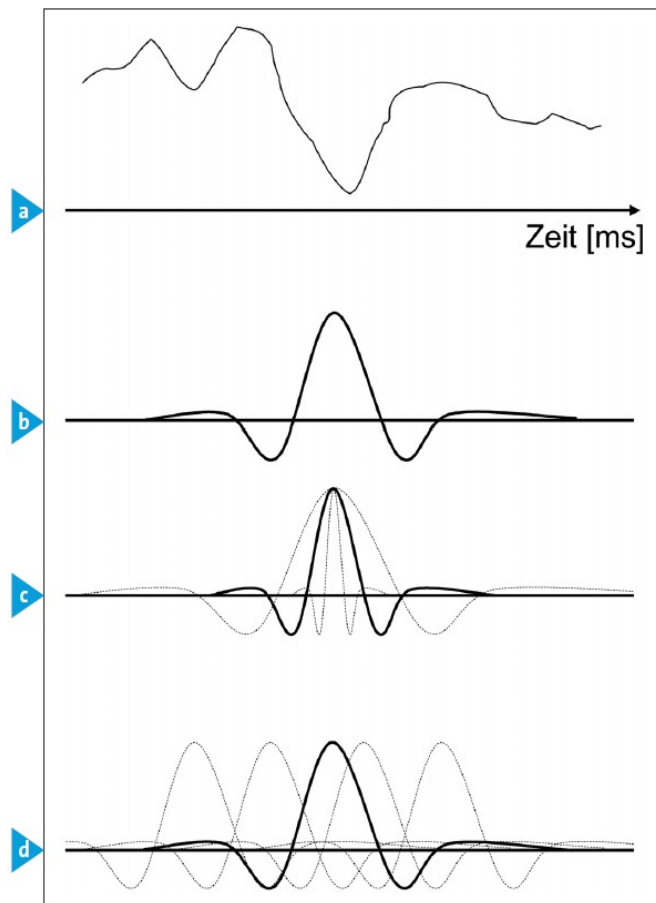
### ***Fast-Fourier-Transformation***

Die in Kapitel 2.1.3.1 vorgestellte Fast-Fourier-Transformation wurde schon 1990 zur Analyse des AEP-Signals von Schwender angewendet [Schwender, 1990]. Die Fast-Fourier-Transformation liefert dabei Informationen über die Frequenz, Amplitude und den Phasenwinkel des untersuchten AEP-Abschnittes. Die zeitliche Verteilung der verschiedenen Frequenzen erzeugt weitere Informationen und lässt sich durch die Fast-Fourier-Analyse nicht interpretieren. Dieses Problem wird mittels der Wavelet-Analyse gelöst.

### ***Wavelet-Analyse***

Die Wavelet-Analyse ermöglicht die Verfolgung des Zeitverlaufs von Wellen. Sie untersucht die Frequenzen eines AEP-Abschnittes und deren zeitliche Verteilung. In einem ersten Schritt wird eine passende Wellenform ausgesucht. Kochs et al. verdeutlichen die Wavelet-Analyse mit der Wellenform „mexikanischer Hut“ [Kochs, 2001]. Der „mexikanische Hut“ wird als Mutterwelle bezeichnet. Zur Analyse der Frequenzverteilung wird in einem zweiten Schritt die Mutterwelle gedehnt und gestaucht. Dadurch entstehen verschiedene Wellenformen mit unterschiedlichen Frequenzen. Diese verschiedenen Wellenformen werden zeitlich verschoben, so dass die zeitliche Verteilung der Frequenzen sichtbar wird.





**Abb.14:** Analyse von akustisch evozierten Potenzialen mit der Wavelet-Analyse

- a) Auswahl einer passenden Wellenform
- b) „mexikanischer Hut“ (Mutterwelle)
- c) „Dehnung“ und „Stauchung“ der Mutterwelle in Wellen unterschiedlicher Frequenzen
- d) Verschiebung der Wellen entlang der Zeitachse

Abbildung aus Kochs E, Anesthesiology 2001; 95: 1141-1150.

### **2.3.4 AEP-Veränderungen während Allgemeinanästhesie**

#### ***FAEP***

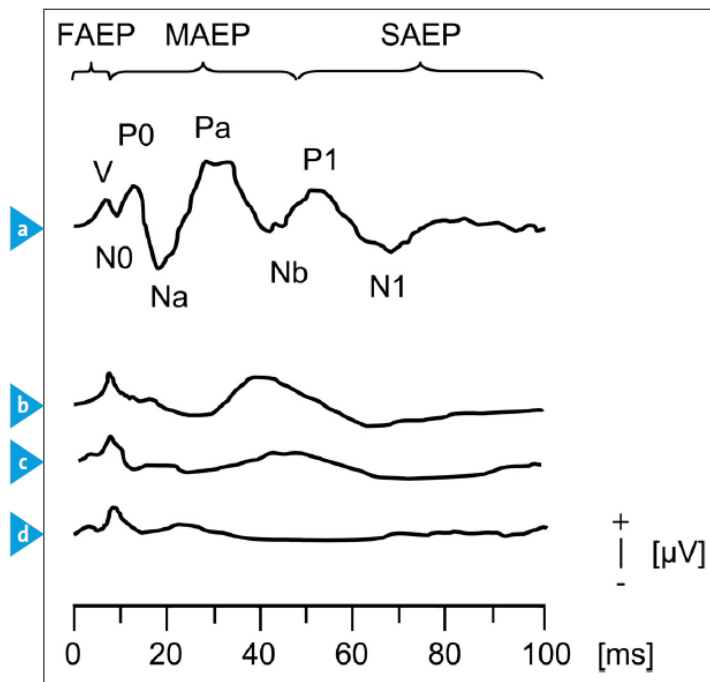
Anästhetika führen zu kaum sichtbaren Veränderungen der FAEP. Daraus ergibt sich, dass FAEP zur Steuerung der Narkosetiefe nicht geeignet sind. Eine intraoperative Beurteilung der Hirnstammfunktion ist für den geübten Untersucher möglich.

#### ***MAEP***

Mit steigender Anästhetikazufuhr kommt es zu einer Abnahme der Amplituden und Zunahme der Latenzen der MAEP. Diese MAEP-Veränderungen zeigen sich sowohl unter Verwendung von intravenösen als auch inhalativen Anästhetika wie zum Beispiel Sevofluran, Desfluran, Isofluran [Schwender, 1995; Schwender, 1996; Henegahn, 1987]. Die MAEP eignen sich daher zur Messung der Narkosetiefe am besten.

#### ***SAEP***

In einer Untersuchung von Plourde und Picton [Plourde, 1991] konnte gezeigt werden, dass das Fehlen von SAEP sowohl auf einen wachen, unaufmerksamen Patienten als auf einen bewusstlosen Patienten zutrifft. SAEP sind daher nicht zur Messung der Narkosetiefe geeignet.



**Abb.15:** Veränderungen der akustischen Potenziale unter steigender Isoflurandosierung

a: Vor der Gabe von Isofluran

b-d: Unter steigender Gabe von Isofluran

Unter Isofluran-Gabe bleiben die FAEP stabil, die MAEP zeigen eine Zunahme der Latenzen und eine Abnahme der Amplituden, die SAEP sind nicht mehr nachweisbar. Abbildung aus „Überwachung der Narkosetiefe“, 2. Auflage.

Die Interpretation von AEP ist für den Anästhesisten parallel zur Narkoseführung nicht möglich. Auch hier ist eine automatische Analyse über entsprechende Monitor-Systeme mit Berechnung von Index-Werten notwendig. In die Berechnung des AEP-Index gehen je nach Monitor sowohl die Wavelet-Analyse als auch die Amplituden und Latenzen der MAEP ein.

### 2.3.5 AEP und Opiode

Opiode haben eine weniger ausgeprägte Wirkung auf die MAEP als Hypnotika [Schwender, 1990; Schraag, 2006; Tooley, 2004]. Schraag konnte zeigen, dass Remifentanyl keinen signifikanten Effekt auf akustisch evozierte Potenziale während der Einleitung mit Propofol zeigt. Tooley zeigte ähnliche Ergebnisse mit Alfentanyl. Die Ergebnisse von Crabb sind widersprüchlich. Er zeigte einen signifikanten Dosis-abhängigen Effekt von Remifentanyl auf die MAEP während einer Isofluran-Narkose [Crabb, 1996].

### **2.3.6 AEP und Awareness**

Viele Patienten, die über Awareness berichten, können sich vor allem an Gespräche oder Geräusche erinnern [Schwender, 1998]. Eine Überwachung der Narkosetiefe über akustisch evozierte Potenziale erscheint aus diesem Grund sinnvoll. Schwender zeigte in mehreren Studien, dass Patienten mit intraoperativer Wachheit ein unverändertes MAEP besitzen [Schwender, 1994; Schwender, 1996]. Patienten die typische MAEP Veränderungen zeigten, klagten nicht über intraoperative Wachheit. Diese Ergebnisse korrelieren mit denen von Thornton [Thornton, 1989].

### **2.3.7 Technische Voraussetzungen**

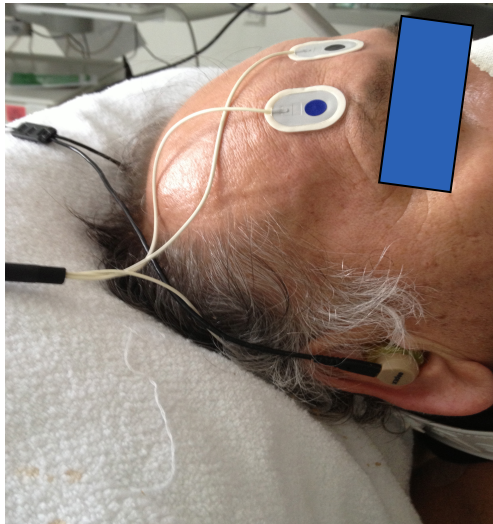
Zur adäquaten Ableitung von akustisch evozierten Potenzialen müssen folgende Punkte berücksichtigt werden:

- Ausreichendes Hörvermögen des Patienten  
Damit akustische Reize Potenziale auslösen können, muss ein ausreichendes Hörvermögen gewährleistet sein
- Am besten funktioniert die Reizapplikation mit Klicks, Pieps oder Ton-Bursts
- Die empfohlene Reizfrequenz beträgt 5-10 Hz
- Die empfohlene Reizstärke beträgt 70 Dezibel (dB) über der individuellen Hörschwelle

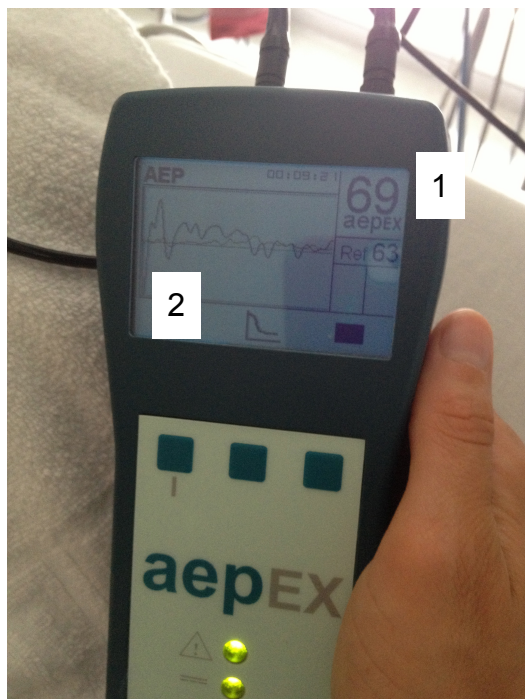
## **2.4 Narkose-AEP-Monitoring**

### **2.4.1 aepEX-Monitor**

Der aepEX-Monitor (Medical Device Management, LTD, Essex, UK) ist ein Monitor zur automatischen AEP-Analyse während einer Allgemeinanästhesie. Er wurde von Kenny und Mantzaridis an der Universität von Glasgow [University Department of Anaesthesia, Glasgow Royal Infirmary, Glasgow, UK] entwickelt. Aus dem aufgenommenen EEG-Signal wird im Gerät über Mittelungsverfahren das AEP extrahiert und der aepEX-Index berechnet. Die Ableitung der AEP erfolgt über 2 Klebeelektroden auf der Stirn und einer Klebeelektrode am Mastoid. Die Elektrode an der Stirnmitte ist die Erdungselektrode. Die akustischen Reize werden mit einem Kopfhörer durch kurze bilaterale Klicks mit einer Frequenz von 7 Hz und einer Lautstärke von 70 dB oberhalb der Hörschwelle gesetzt.



**Abb.16:** aepEX-Sensor 1109 mit 1 Erdungselektrode an der Stirnmitte, 2 aktiven Messelektroden an der Stirn und am Mastoid und ein Kopfhörer



1: aktueller aepEX-Index

2: abgeleitetes AEP-Signal

**Abb.17:** aepEX-Monitor im klinischen Einsatz

Der vom aepEX-Monitor berechnete aepEX-Index ist ebenso wie beim BIS-Index eine dimensionslose Zahl zwischen 99 (wach) und 0 (Nulllinien-EEG).

### ***Berechnung des aepEX-Index***

Jedes nach akustischer Stimulation generierte EEG-Segment oder Sweep wird während 144 ms analysiert. Eine Mittelung von 256 Sweeps von jeweils 144 ms wird benötigt, um ein einziges akustisch evoziertes Potenzial zu extrahieren. Dies

bedeutet, dass nur alle 36,9 Sekunden ein neues AEP extrahiert werden kann. Zur kontinuierlichen Darstellung eines AEP Index-Wertes wird ein gleitender Mittelwert (moving time average, MTA) verwendet. Nach jeder neuen Stimulation wird 7-mal pro Sekunde der gleitende Mittelwert neu berechnet. Aus jedem Sweep werden sowohl FAEP als MAEP extrahiert. Die Software untersucht die Wellenform des MAEP und überführt die Informationen in einen einzelnen Zahlenwert, den sogenannten aepEX-Index.

Doi und Mantzaridis beschreiben die Berechnung des aepEX-Index: dabei wird die Summe der Quadratwurzeln der absoluten Differenz zwischen 2 aufeinanderfolgenden 0,56 ms Segmenten der AEP-Welle berechnet [Doi, 1997; Mantzaridis, 1997]. Der im aepEX-Monitor implementierte Rechenalgorithmus wurde von der Firma bis heute noch nicht veröffentlicht.

#### **2.4.2 A-Line AEP-Monitor**

Der A-Line AEP-Monitor (Danmeter, Odense, Denmark) ist ein weiteres Modell zur automatischen AEP-Analyse. Er verarbeitet ebenso die MAEP und berechnet einen sogenannten AAI-Index. Der AAI-Index ist eine dimensionslose Zahl zwischen 100 (wach) und 0 (keine EEG-Aktivität).

In die Berechnung des AAI-Index gehen sowohl Informationen aus dem Spontan-EEG als auch aus dem extrahierten AEP ein. Der Algorithmus zur Berechnung des AAI-Index ist noch nicht veröffentlicht worden.

### **2.5 Berechnungen der Propofol-Plasma- und Effekt-Kompartiment-Konzentrationen**

In unserer Untersuchung benutzten wir Propofol 1% (Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Deutschland) als Hypnotikum. Propofol (2,6-Diisopropylphenol) ist in Deutschland seit 1988 zugelassen und wird hauptsächlich zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie verwendet. Propofol besitzt keine analgetische Wirkung und wird daher meistens in Kombination mit Opioiden eingesetzt. Die Wirksubstanz ist in einer Öl-in-Wasser Emulsion gelöst und wird intravenös verabreicht. Propofol wird rasch metabolisiert und ausgeschieden und ist

daher zur totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) gut geeignet. Die hypnotische Wirkung von Propofol entsteht über die Interaktion mit GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren.

Die Steuerung der totalen intravenösen Anästhesie ist dadurch erschwert, dass es bisher keine Möglichkeit gibt, die Propofol Konzentration online im Operationssaal zu messen. Die Dosierung von Inhalationsanästhetika ist durch die Messung der Konzentration in der Ausatemluft im Vergleich zu Propofol deutlich einfacher.

Da eine Messung der Propofol-Konzentration bisher nicht möglich ist, wurden computergestützte Infusionspumpen entwickelt. Diese sogenannten „Target-Controlled-Infusion“ (TCI) Systeme ermöglichen mithilfe von pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parametersätzen die Berechnung der Plasma- und der Wirk-Konzentration eines Medikamentes. Der Anästhesist stellt eine gewünschte Ziel-Konzentration ein. Die Spritzenpumpe regelt dann kontinuierlich die Förderrate. Entsprechende Datensätze liegen für verschiedene Medikamente vor. In der klinischen Routine hat sich der Einsatz bei Propofol und dem Opioid Remifentanyl durchgesetzt.

Das erste kommerzielle TCI-System wurde für den Einsatz von Propofol von der Firma Astra-Zeneca (Alderley House, Alderley Park Macclesfield, Cheshire, UK) entwickelt und unter dem Namen Diprifusor vermarktet. Inzwischen stehen „open“-TCI Pumpen zur Verfügung, bei denen der Anwender zwischen verschiedenen Medikamenten und Datensätzen auswählen kann.

Die Grundlage der Berechnung einer TCI ist das sogenannte „3 Kompartiment Modell“:

#### 1) Zentrales Kompartiment

Das zentrale Kompartiment besteht aus dem Blutvolumen. Das applizierte Medikament gelangt sofort ins zentrale Kompartiment. Vom zentralen Kompartiment wird das Medikament im weiteren zeitlichen Verlauf in andere Kompartimente umverteilt und eliminiert.

#### 2) Schnelles peripheres Kompartiment

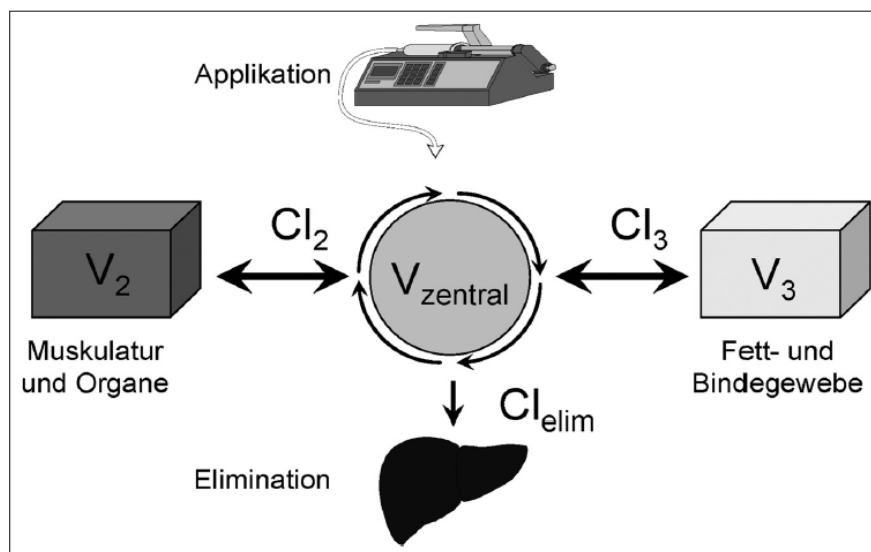
In dem schnellen peripheren Kompartiment sind alle gut durchbluteten Organ-Systeme zusammengefasst. Es kommt zur einer zeitlich verzögerten Äquilibration der Medikamentenkonzentration zwischen dem schnellen peripheren und dem zentralen Kompartiment.

### 3) Langsames peripheres Kompartiment

Das langsame periphere Kompartiment besteht aus den wenig gut durchbluteten Organ-Systemen und z.B. dem Fettgewebe. Es ist ebenso wie das schnelle periphere Kompartiment mit dem zentralen Kompartiment verbunden. Die Äquilibration der Medikamentenkonzentration zwischen zentralem und langsamem peripheren Kompartiment erfolgt deutlich langsamer als zu dem schnellen peripheren Kompartiment.

Die beiden peripheren Kompartimente haben keine eigene Elimination, der Abfall der berechneten Konzentrationen erfolgt durch die Rückverteilung ins das zentrale Kompartiment.

Jedes der 3 Kompartimente wird durch ein Verteilungsvolumen ( $V_{\text{zentral}}$ ,  $V_2$ ,  $V_3$ ) und durch eine Umverteilungsclearance ( $Cl_{\text{elim}}$ ,  $Cl_2$ ,  $Cl_3$ ) beschrieben. Das Verteilungsvolumen ist das scheinbare Volumen, in dem das Medikament gelöst ist und entspricht dem Quotienten zwischen Dosis und Konzentration.



**Abb.18:** Schematische Darstellung des 3-Kompartiment-Modells, Abbildung aus „Überwachung der Narkosetiefe“, 2. Auflage

Nach Anfluten des Medikamentes im zentralen Kompartiment kommt es zum Konzentrationsausgleich mit dem schnellen peripheren und dem langsamen peripheren Kompartiment. Es dauert mehrere Stunden, bis die Konzentrationen zwischen den Kompartimenten ausgeglichen sind. Parallel dazu erfolgt die Elimination des Medikamentes aus dem zentralen Kompartiment. Mit dem Abfall der



Konzentration im zentralen Kompartiment wird das Medikament aus den peripheren Kompartimenten ins zentrale Kompartiment zurückverteilt.

Die Steuerbarkeit eines Anästhetikums hängt von dessen Verteilungsvolumina, Umverteilungs- und Eliminationsclearance ab. Ein kleines Verteilungsvolumen und eine große Eliminationsclearance sind ideal zur guten Steuerbarkeit eines Anästhetikums. Einen wesentlichen Einfluss hat die Dauer der Zufuhr und damit die Kumulation des Medikamentes. Diese spiegelt sich im TCI-Konzept in den steigenden Konzentrationen in den peripheren Kompartimenten wider. Nach der Beendigung der Zufuhr kommt es abhängig von den Konzentrationen in den peripheren Kompartimenten zu einer unterschiedlich langen Rückverteilungen. TCI-Systeme berechnen diese und geben dem Anwender eine berechnete Auswachezeit an, beruhend auf den Konzentrationen in allen Kompartimenten. Allerdings werden dabei Interaktionen mit anderen Medikamenten z.B. Opioiden nicht berücksichtigt.

In der vorliegenden Untersuchung benutzten wir eine normale Infusionspumpe (Grasby 3400, Grasby Medical Limited, UK). Die verabreichte Propofol-Menge wurde online aufgezeichnet und offline mittels dem pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Parametersatzes nach Schnider [Schnider, 1999] in die Propofol-Plasma- und Effekt-Kompartiment-Konzentration umgerechnet.

## **2.6 Fragestellungen der vorliegenden Untersuchung**

Im Gegensatz zum BIS-Monitor wurde der aepEX-Monitor bis heute nur in wenigen Studien untersucht. Der BIS-Monitor wurde in zahlreichen Studien validiert und hat sich als „Goldstandard“ der EEG-Interpretationssysteme durchgesetzt.

In der vorliegenden Studie untersuchten wir, ob der aepEX-Index zur Messung der Narkosetiefe geeignet ist. Dafür wurde für beide Systeme eine Korrelationsanalyse mit der Propofol-Effekt-Kompartiment-Konzentration durchgeführt. Zusätzlich wurde die Vorhersagewahrscheinlichkeit für den Verlust des Bewusstseins berechnet.

Konkret wurden in der vorliegenden Untersuchung folgende Fragestellungen untersucht:

- 1)** In wie weit stimmen aepEX-Index und BIS-Index Werte beim wachen Patienten überein?
- 2)** Wird der Übergang von Bewusstsein zur Bewusstlosigkeit besser vom aepEX-Index oder vom BIS-Index vorausgesagt?
- 3)** Wie gut korrelieren aepEX-Index und BIS-Index mit der berechneten Propofol Effekt-Kompartiment-Konzentration?

### **3. Material und Methodik**

#### **3.1 Patienten**

##### ***Einschlusskriterien***

Mit dem Einverständnis der Ethikkommission und schriftlicher Einwilligung wurden 22 Patientinnen der Klinik für Gynäkologie, die sich einem operativen Eingriff unterziehen mussten, in die Studie eingeschlossen. Als Einschlusskriterien galten die Zugehörigkeit zur Gruppe I-II nach der Klassifikation der „American Society of Anesthesiologists“ und die Durchführung eines elektiven Eingriffs in Vollnarkose. Alle Patientinnen waren volljährig, einwilligungsfähig und erhielten keine Prämedikation.

##### ***Ausschlusskriterien***

Als Ausschlusskriterien galten:

- ein ASA-Status > II
- das Vorliegen einer schwerwiegenden neurologischen oder zerebrovaskulären Vorerkrankung
- bekannte Allergien gegen Opioide oder Propofol
- die Einnahme von Psychopharmaka, Opioiden, Opiat-/Drogenabusus
- das Vorliegen einer Schwerhörigkeit
- das Vorliegen von renalen oder hepatischen Vorerkrankungen
- Kontraindikationen für eine Maskenbeatmung, insbesondere Refluxkrankheit, Adipositas per magna

#### **3.2. Patientenaufklärung**

Die Patientinnen wurden im Rahmen der Prämedikationsvisite am Tag vor der Operation über das geplante anästhesiologische Vorgehen und dessen Risiken, sowie über den Ablauf und den Sinn der Studie ausführlich durch den Anästhesisten aufgeklärt. Alle gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung für die Durchführung der Vollnarkose und der Teilnahme an der Untersuchung.

### **3.3. Untersuchung der Patienten**

Alle Patientinnen wurden klinisch untersucht, Alter, Größe und Gewicht wurden erfasst. Eine genaue Anamnese bezüglich Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme wurde erhoben.

### **3.4 Vorbereitungen vor der Narkoseeinleitung**

Im Vorbereitungsraum der Anästhesie wurde die Standardüberwachung bestehend aus 3-Kanal-EKG, nicht invasiver Blutdruckmessung und Pulsoxymetrie angebracht. Zur Applikation von Medikamenten wurde eine Venenverweilkanüle mit einem Durchmesser von 1,3 mm in eine große Unterarmvene platziert. Anschließend wurde eine Spritzenpumpe der Firma Grasby (Grasby 3400, Grasby Medical Limited, UK) über einen Dreiwegehahn mit der laufenden Infusion verbunden.

### **3.5 Anschluß des EEG-Monitorings**

Die Überwachung des Narkose EEG erfolgte kontinuierlich mit dem BIS-Monitor und mit dem aepEX-Monitor.

Zur Minimierung des Hautwiderstandes (Impedanz) wurde die Stirnhaut mit 70%-igem Isopropanol entfettet. Anschließend wurden die BIS-Elektroden (BIS-Sensor<sup>tm</sup>), die aepEX-Elektroden (AEP 1109 Sensor) und ein Kopfhörer für die akustischen Reize laut Angaben des Herstellers angelegt. Zur Ableitung der AEP wurde eine Elektrode auf der unbehaarten Stirnmitte, eine Elektrode auf der rechten Stirn und eine Elektrode am rechten Mastoid aufgeklebt; die zwei ersten Elektroden wurden kranial zu den BIS-Elektroden positioniert. Das Anbringen der 4 BIS-Elektroden wurde wie folgt gehandhabt: Elektrode 1 wurde über der Nase in Stirnmitte, Elektrode 3 an der linken Schläfenseite zwischen Auge und Haaransatz, Elektrode 2 und 4 wurden oberhalb der linken Augenbraue angelegt. Die Sensoren wurden mit dem jeweiligen Monitor verbunden. Anschließend wurde der Kopfhörer des aepEX-Systems platziert.

Eine Überprüfung der Impedanzen erfolgte automatisch durch die Monitore für jede einzelne Elektrode zur Sicherung einer optimalen Haftung. Das EEG wurde kontinuierlich sowohl vom Aspect A-2000 BIS-Monitor (Version XP) als vom aepEX-Monitor aufgenommen.

### 3.6 Narkoseeinleitung

Vor Narkoseeinleitung wurden Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung gemessen sowie die AEP- und BIS-Ausgangswerte (Baseline) über 2 Minuten aufgezeichnet. Gleichzeitig erfolgte die Präoxygenierung mit 100%igem Sauerstoff über eine Gesichtsmaske. Die Narkoseeinleitung wurde mit einer Propofolinfusion über die angeschlossene Grasby Spritzenpumpe mit 20 mg /kgKG/h gestartet. Nach dem Verlust der Reaktion auf Ansprache wurde kontinuierlich der Lidreflex überprüft. Der Verlust des Lidreflexes wurde als Bewusstlosigkeit definiert. Die Patientinnen wurden - wenn nötig - über die Sauerstoffmaske beatmet. Beim Erreichen eines BIS-Wertes von 20 wurde die Propofolinfusion auf 1 mg/kgKG/h reduziert und ein Wiederanstieg gemäß Studienprotokoll auf einen Index Wert von 60 abgewartet. Zu den folgenden Zeitpunkten wurden zusätzlich die hämodynamischen Parameter dokumentiert:

- Ausgangswert
- Start der Propofolinfusion mit 20 mg/kgKG/h
- Verlust der verbalen Antwort
- Verlust des Lidreflexes (Beginn Bewusstlosigkeit)
- BIS-Wert von 20, Einstellung Propofolinfusion mit 1 mg/kgKG/h
- Wiederanstieg des BIS-Wert auf 60, damit Ende der Untersuchung

Nach diesen Untersuchungen wurde die Narkose nach individuellem Bedarf der Patientinnen weitergeführt und die Operation wurde gestartet.

### 3.7 Auswertungen der Studiendaten

#### ***Pharmakokinetische/Pharmakodynamische Berechnungen***

Die Propofol-Plasma-Konzentration wurde anhand des von Schnider publizierten pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Propofol Parametersatzes berechnet [Schnider, 1999]:

Schnider-Daten:

$$V1 = 4,27$$

$$V2 = 18,9 - 0,391 * (\text{Alter} - 53)$$

$$V3 = 238$$

$$Cl\ 1 = 1,89 + 0,0456 * (\text{Gewicht} - 77) - 0,0681 * (\text{lbm} - 59) + 0,0264 * (\text{Höhe} - 177)$$

$$Cl\ 2 = 1,29 - 0,024 * (\text{Alter} - 53)$$

$$Cl\ 3 = 0,836$$

$$K_{10} = Cl\ 1 / V1$$

$$K_{12} = Cl\ 2 / V1$$

$$K_{13} = Cl\ 3 / V1$$

$$K_{21} = Cl\ 2 / V2$$

$$K_{31} = Cl\ 3 / V3$$

V1: Verteilungsvolumen zentrales Kompartiment

V2: Verteilungsvolumen schnelles Kompartiment

V3: Verteilungsvolumen langsames Kompartiment

Cl 1: Eliminationsclearance aus dem zentralen Kompartiment

Cl 2: Umverteilungsclearance aus dem schnellen Kompartiment

Cl 3: Umverteilungsclearance aus dem langsamen Kompartiment

K<sub>10</sub>: Konstante der Eliminationsrate aus dem zentralen Kompartiment

K<sub>12</sub>: Konstante der Verteilungsrate vom schnellen ins zentrale Kompartiment

K<sub>13</sub>: Konstante der Verteilungsrate vom langsamen ins zentrale Kompartiment

K<sub>21</sub>: Konstante der Verteilungsrate vom zentralen ins schnelle Kompartiment

K<sub>31</sub>: Konstante der Verteilungsrate vom zentralen ins langsame Kompartiment

lbm lean body mass

Die Berechnungen wurden mit Hilfe des Software Programms Excel™ 2000 (Microsoft, Redmond, USA) durchgeführt.

Die Propofol Effekt-Kompartiment-Konzentration wurde mittels pharmakokinetischem-pharmakodynamischem Modell erhoben [Rehberg, 1999; Sheiner, 1979]. Zur Beschreibung der Hysterese (zeitliche Verzögerung zwischen Propofol Plasma-Konzentration und klinischem Effekt) wurde das pharmakokinetische Modell um ein fiktives Kompartiment, dem Effekt-Kompartiment, erweitert. Das Effekt-Kompartiment hat kein Verteilungsvolumen, der Umverteilungsprozess ist alleine von der sogenannten Biphasenkonstante  $k_{e0}$  abhängig. Diese beschreibt den Umverteilungsprozess zwischen dem zentralen Kompartiment und dem Effekt-Kompartiment nach folgender Gleichung:

$$dC_{\text{eff}}/dt = (C_{\text{pl}} - C_{\text{eff}}) * k_{e0}$$

$C_{\text{pl}}$ : Propofol Plasma-Konzentration

$C_{\text{eff}}$ : Propofol Effekt-Kompartiment-Konzentration

$k_{e0}$ : Biphasenkonstante

Durch die Berechnung der Effekt-Kompartiment-Konzentration unter Zuhilfenahme des  $k_{e0}$ -Werts kommt es zur Kollabierung der Hystereseschleife. Indem die berechnete Effekt-Kompartiment-Konzentration gegen den gemessenen EEG-Effekt aufgetragen wird, entsteht eine Dosis-Wirkungskurve, die als sigmoidale, sog. Hill-Funktion beschrieben wird.

Die Berechnung des  $E_{\text{max}}$ -Modells erfolgt mit folgender Formel [Hill, 1910] :

$$E = E_0 * (1 - C_{\text{eff}}^{\lambda} / (C_{50}^{\lambda} + C_{\text{eff}}^{\lambda}))$$

$E_0$ : gemessener "Baseline-Index"

$C_{\text{eff}}$ : Effekt-Kompartiment-Konzentration

$C_{50}$ : Effekt-Kompartiment-Konzentration zu 50% des maximalen Effekts

$\lambda$ : beschreibt die Steilheit der Dosis-Wirkungs-Kurve

Da jeder Patient eine individuelle Umverteilung zwischen zentralem Kompartiment und Effekt-Kompartiment aufweist, wurden anhand der Messpunkte für jeden

Patienten mit Hilfe der nicht linearen Regressionsanalyse die Parameter des benutzten Modells bestimmt.

Unser Ziel war es, die Korrelation zwischen der berechneten Effekt-Kompartiment-Konzentration und den gemessenen BIS-Index- bzw. den aepEX-Index-Werten zu maximieren.

Hierfür wird die mittlere quadratische Abweichung („squared error“) zwischen der gemessenen Index-Werte und der berechneten Propofol-Konzentration im Effekt-Kompartiment minimiert. Daraus ergibt sich eine Maximierung des Determinationskoeffizienten (auch Bestimmtheitsmaß)  $R^2$  [Bowerman, 1990]:

$$R^2 = 1 - \frac{SSE}{SST} = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y}_i)^2}$$

**SSE:** Summe der mittleren quadratischen Abweichung = Summe der Quadrate der Differenz zwischen beobachteter ( $y_i$ ) und der durch das Modell vorhergesagten Konzentration ( $\hat{y}_i$ ) zu einem bestimmten Zeitpunkt.

**SST:** Gesamtsumme der Quadrate = Summe der Quadrate der Differenz zwischen jeder aktuellen Messung und dem Durchschnitt aller Messungen ( $\bar{y}_i$ ).

Dabei bedeutet ein  $R^2$  Wert von 1, dass eine Veränderung des EEG-Parameters zu 100% durch eine Veränderung der Effekt-Kompartiment-Konzentration erklärt werden kann. Ein  $R^2$  Wert von 0 bedeutet, dass es keinen Zusammenhang zwischen der Effekt-Kompartiment-Konzentration und dem BIS-/AEP-Index gibt.

Die Berechnung führten wir ebenfalls mit dem Software-Programm Excel 2000 durch. Mit der integrierten Solver-Funktion (Add-in) wurde der  $R^2$ -Wert maximiert, indem der  $k_{e0}$ -Wert und die Parameter der Dosis-Wirkungs-Kurve optimiert wurden.



### **3.8 Vorhersagewahrscheinlichkeit**

Die Effektivität von aepEx-Index und BIS-Index in Bezug auf die Vorhersagbarkeit von Bewusstsein vs. Bewusstlosigkeit wurde mit der „prediction probability“ ( $P_k$ ) evaluiert. Die mathematische Basis des  $P_k$ -Wertes wurde von Smith und Kollegen beschrieben [Smith, 1996]. Ein  $P_k$  Wert von 1 bedeutet, dass die errechneten Werte (aepEX-Index, BIS-Index) mit einer 100% Wahrscheinlichkeit Bewusstsein vs. Bewusstlosigkeit vorhersagen. Ein  $P_k$  Wert von 0,5 bedeutet, dass die Vorhersage in 50% der Fälle korrekt ist. Zusätzlich berechneten wir die „prediction probability“ ( $P_k$ ) von aepEX-Index und BIS-Index für die Propofol Effekt-Kompartiment-Konzentration.

### **3.9 Statistiken**

Die statistische Auswertung erfolgte mittels Student's t-test/Student-Newman-Keuls-Test.

Alle Tests wurden mit zweiseitiger Fragestellung durchgeführt, das statistische Signifikanzniveau als  $p < 0,05$  festgelegt. Die Ergebnisse werden als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung des Software Programmes SigmaStat (Version 2.03, SPSS Science Software GmbH, Erkrath, Deutschland). Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit dem Programm Sigma Plot 2000 (Version 6.0, SPSS Science Software GmbH, Erkrath, Deutschland).

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Demographische Daten

Insgesamt wurden 22 Patientinnen der ASA Klassifikation I (n=11) und ASA II (n=11) in die Studie eingeschlossen. Die Patientinnen hatten im Durchschnitt ein Alter von  $43 \pm 12$  Jahren, ein Gewicht von  $71 \pm 11$  kg und waren  $167 \pm 5$  cm groß. Die demographischen Daten werden in der folgenden Tabelle 4.1 dargestellt:

**Tab. 4.1 Demographische Daten**

Anzahl der Patienten	22
Alter (Jahre)	$43 \pm 12$
Gewicht (kg)	$71 \pm 11$
Größe (cm)	$167 \pm 5$
ASA-Status (n) I, II	11, 11

Alle Angaben als Anzahl der Patienten oder Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD)

### 4.2 Eingegangene Datenpaare aus BIS- und aepEX-Index-Werten

Insgesamt wurden 7118 Datenpaare bestehend aus BIS-Index und aepEX-Index aufgezeichnet. 96 Abschnitte wurden aus der Auswertung entnommen, da aufgrund von Artefakten keine Berechnung des aepEX-Index, des BIS-Index oder für beide Indizes möglich war. Im Einzelnen konnten 62 Abschnitte beim aepEX-Index und 34 Abschnitte beim BIS-Index nicht ausgewertet werden.

### 4.3 BIS- und aepEX-Index zu klinischen Endpunkten

Die Mittelwerte der wachen Patienten („Baseline-Werte“) betrugen  $69 \pm 14$  (Wertebereich: 49-99) für den aepEX-Index und  $95 \pm 6$  (Wertebereich: 75-98) für den BIS-Index. Der Verlust der verbalen Antwort trat bei einer durchschnittlichen berechneten Propofol Plasma-Konzentration von  $5,4 \pm 0,6$   $\mu\text{g/ml}$  ein und war mit einer signifikanten Reduktion des aepEX-Index auf  $57 \pm 15$  und des BIS-Index auf  $70 \pm 14$  assoziiert. Der Verlust des Lidreflexes trat bei einer berechneten durchschnittlichen Propofol Plasma-Konzentration von  $5,6 \pm 0,6$   $\mu\text{g/ml}$  ein und war

mit einem Index-Wert von  $54 \pm 11$  (Wertebereich 40-86) für den aepEX-Monitor und  $63 \pm 18$  (Wertebereich 35-91) für den BIS-Monitor vergesellschaftet (Tabelle 4.2). Die Kreislaufparameter zu den unterschiedlichen klinischen Endpunkten sind in der Tabelle 4.2 dargestellt. Die Vorhersagewahrscheinlichkeit ( $P_k$ ) für Bewusstsein versus Bewusstlosigkeit, definiert durch den Verlust des Lidreflexes, betrug für den BIS-Index ( $P_k = 0,90 \pm 0,14$ ) und für den aepEX Index ( $P_k = 0,83 \pm 0,21$ ) (Tabelle 4.2).

Bei Erreichen des BIS-Zielwertes von 20 betrug die berechnete Propofol-Plasma-Konzentration  $6,5 \pm 0,58 \mu\text{g/ml}$ .

**Tab. 4.2:** BIS- und aepEX-Indizes zu klinischen Endpunkten einer Propofol-anästhesie

	Baseline	Verlust der Reaktion auf eine verbale Aufforderung	Verlust des Lidreflexes
<b>BIS-Index</b>	$95 \pm 6$	$70 \pm 14 \#$	$63 \pm 18$ ( $P_k=0,9 \pm 0,14$ )
<b>aepEX-Index</b>	$69 \pm 14$	$57 \pm 15 \#$	$54 \pm 11$ ( $P_k=0,83 \pm 0,21$ )
<b>Berechnete Propofol Plasma Konzentration [<math>\mu\text{g/ml}</math>]</b>	0	$5,4 \pm 0,6 \#$	$5,6 \pm 0,6$
<b>Berechnete Propofol Effekt-Site Konzentration (BIS) [<math>\mu\text{g/ml}</math>]</b>	0	$1,8 \pm 1,0 \#$	$2,0 \pm 1,0$
<b>Berechnete Propofol Effect-Site Konzentration (AEP) [<math>\mu\text{g/ml}</math>]</b>	0	$1,6 \pm 0,9 \#$	$1,8 \pm 0,9$
<b>Systolischer Blutdruck [mmHg]</b>	$122 \pm 11$	$114 \pm 12 \#$	$116 \pm 8$
<b>Herzfrequenz [Schläge/Min]</b>	$79 \pm 13$	$71 \pm 12 \#$	$65 \pm 12$

Die Werte sind Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung

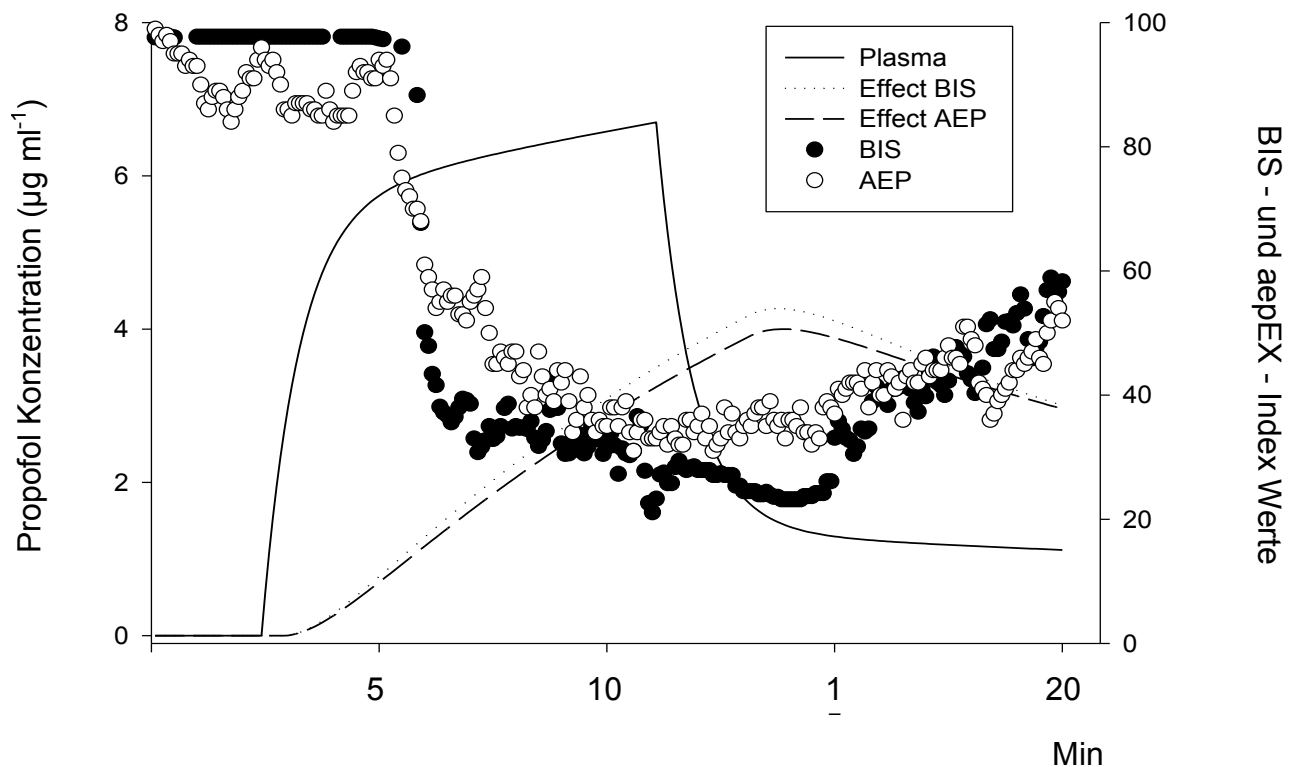
#  $p < 0,05$  t-test Verlust der verbalen Antwort versus Baseline

Verlust des Lidreflexes versus Verlust der verbalen Antwort nicht signifikant

#### 4.4 Anwendung des pharmakokinetisch/pharmakodynamischen Modells

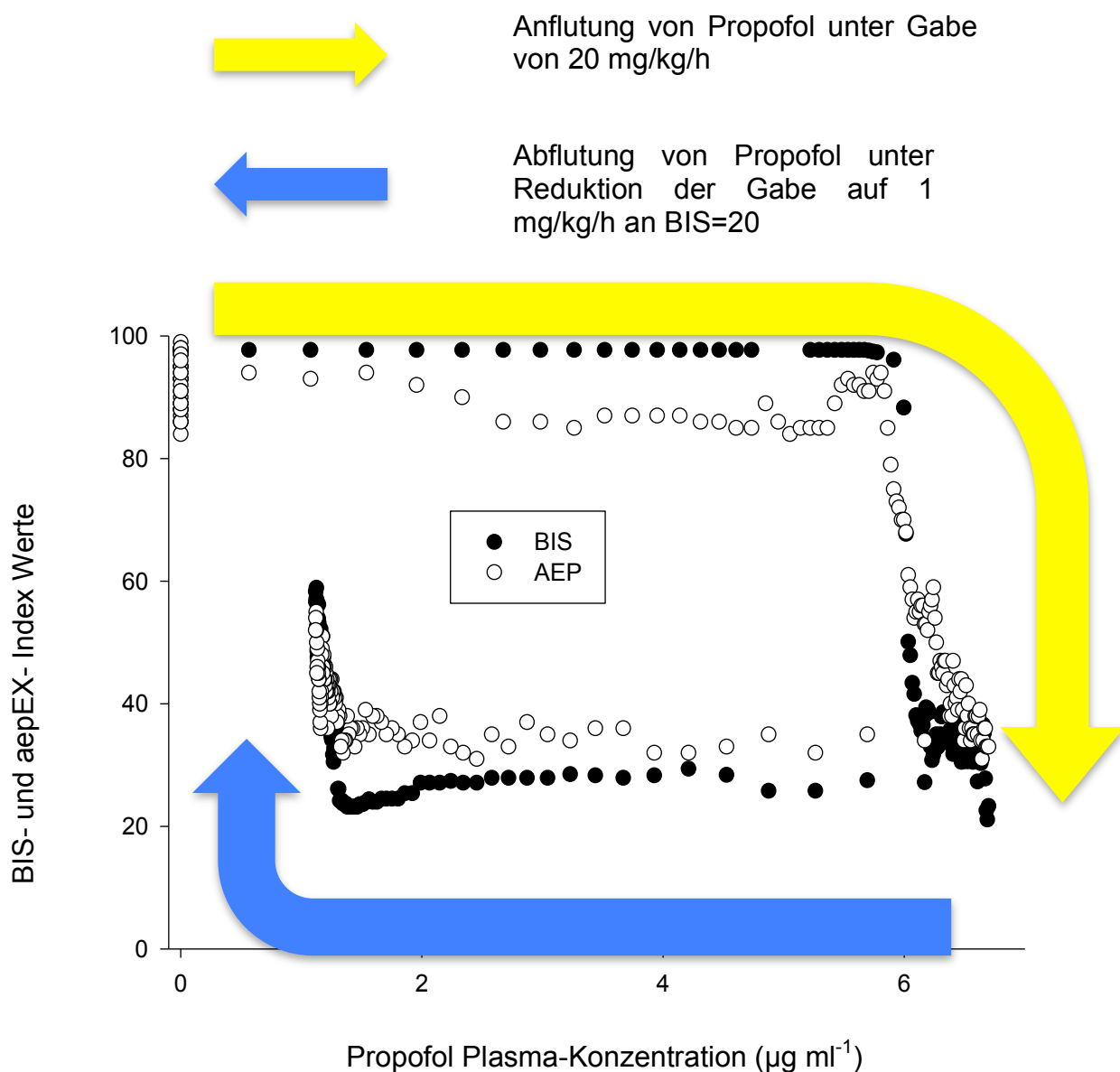
In Abb. 19 wird beispielhaft der zeitliche Verlauf der Propofol Plasma-Konzentration (durchgezogene Linie), der Index Werte des aepEX- (Kreise) bzw. BIS-Monitors (schwarze Punkte) und die jeweiligen Effekt-Kompartiment-Konzentrationen von einer Patientin dargestellt.

Mit steigender Propofol-Plasma-Konzentration kommt es zu einem Abfall der entsprechenden Index-Werte. Nach Erreichen des BIS-Zielwertes von 20 wurde nach dem Studienprotokoll die Förderrate der Spritzenpumpe auf 1 mg/kgKG/h reduziert. Dies führte zu einem entsprechenden Anstieg der Index-Werte.



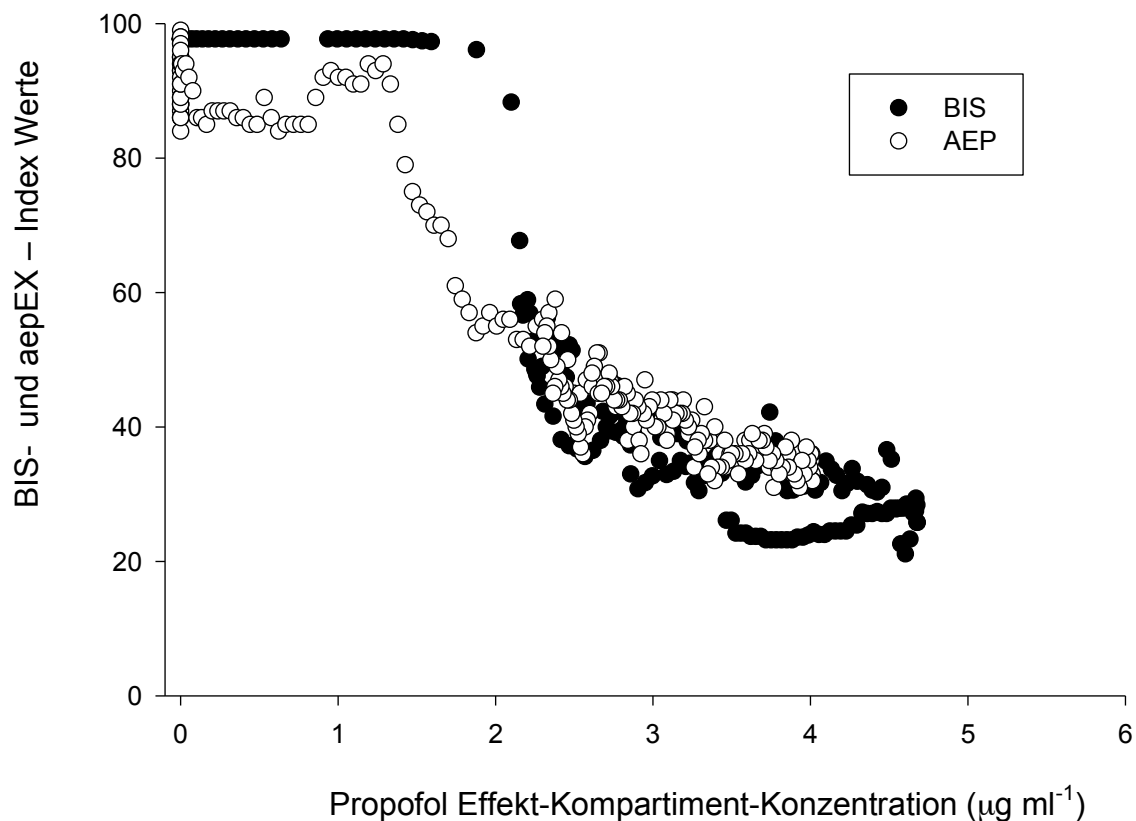
**Abb.19:** Bispektral-Index (schwarze Punkte), aepEX-Index (graue Punkte), Propofol Plasma-Konzentration und Propofol Effekt-Kompartiment-Konzentration im zeitlichen Verlauf für eine repräsentative Patientin.

In Abbildung 20 ist die Propofol Plasma-Konzentration gegen die BIS- bzw. aepEX-Index Werte aufgetragen. Während der Anflutung von Propofol (gelber Pfeil) kommt es zu einem Abfall der entsprechenden Index-Werte. Bei Erreichen eines BIS-Index Wertes von 20 wurde die Propofol-Zufuhr auf 1 mg/kgKG/h reduziert. Dies führte zu einem Anstieg der Index-Werte. Dadurch entstand eine Hystereschleife. Um eine ausreichende Narkosetiefe zu gewährleisten, wurde nach Studienprotokoll die Propofol-Zufuhr bei einem BIS Wert von 60 wieder gesteigert.



**Abb.20:** Zusammenhang zwischen gemessenem Bispektral-Index (schwarze Punkte), aepEX-Index (graue Punkte) und der zugehörigen berechneten Propofol Plasma-Konzentration für einen repräsentativen Patienten. Aufgrund der Hysterese kommt es zur Ausbildung einer „Schleife“ bei An- und Abflutung von Propofol.

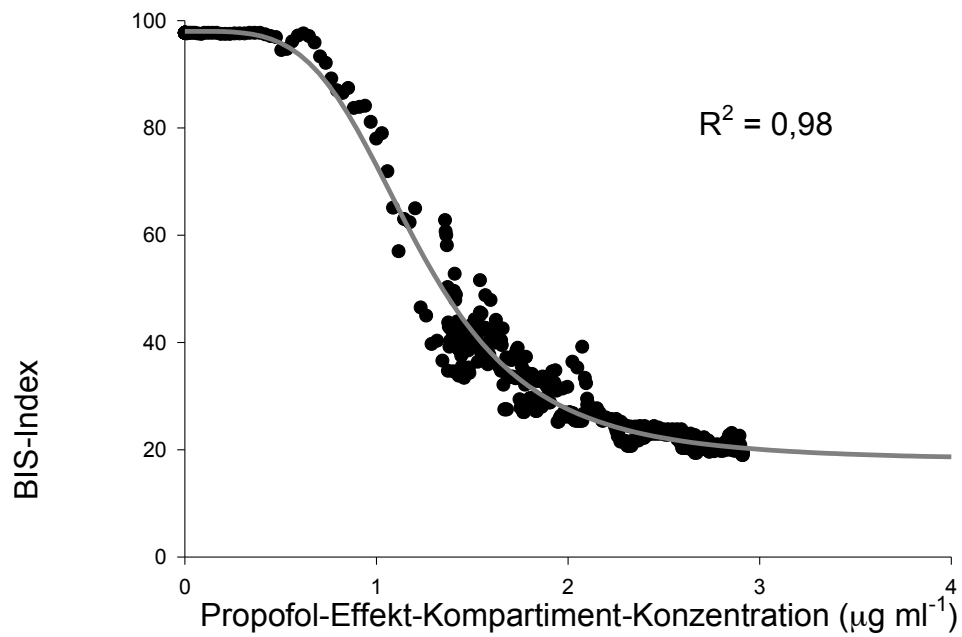
Abbildung 21 zeigt die berechnete Propofol-Effekt-Kompartiment-Konzentration versus gemessene aepEX- und BIS-Index Werte. Mit Hilfe des  $k_{e0}$  Wertes kann die Effekt-Kompartiment-Konzentration von Propofol berechnet werden. Dadurch kollabiert die in Abbildung 20 dargestellte Hystereseschleife.



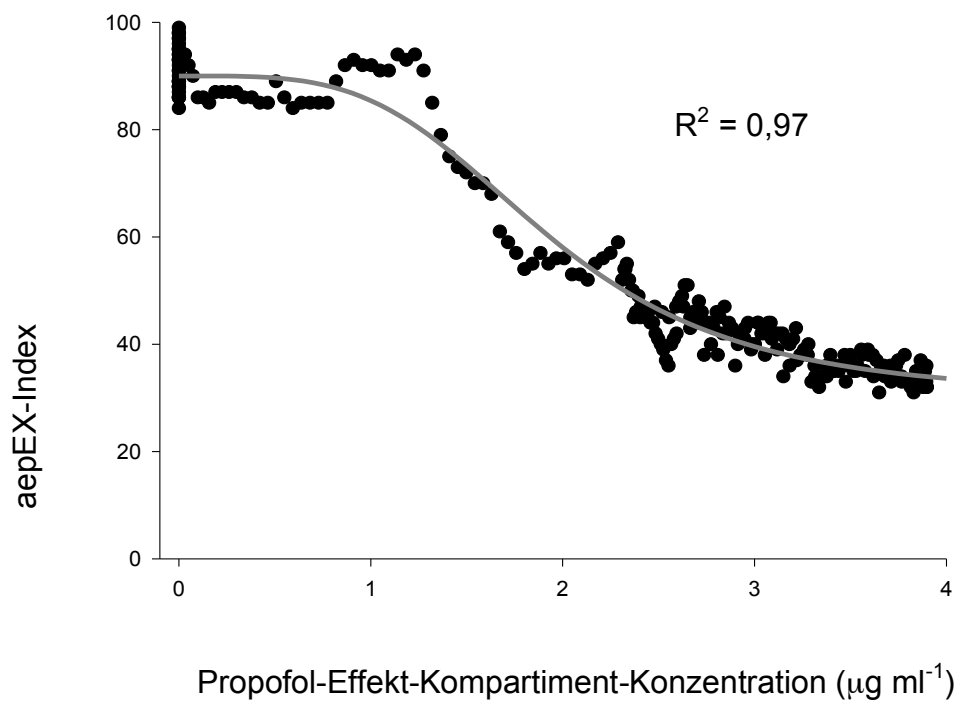
**Abb.21:** Berechnete Propofol Effekt-Kompartiment-Konzentration versus gemessene BIS-Index Werte (schwarze Punkte) und aepEX-Index Werte (graue Punkte) für eine Patientin. Die in Abb. 21 vorhandene zeitliche Verzögerung zwischen Propofol-Plasma-Konzentration und EEG-Effekt verschwindet. Es kommt zum Kollabieren der Hystereseschleife.

In Abbildung 22/23 ist die Propofol-Effekt-Kompartiment-Konzentration versus BIS bzw. versus aepEX nach Kollabieren der Hystereseschleife exemplarisch für einen Patienten dargestellt.

Die Abbildungen zeigen die Patientinnen mit den höchsten  $R^2$ -Werten, dieser Betrag für den BIS-Wert 0,98 und für den aepEX-Wert 0,97.

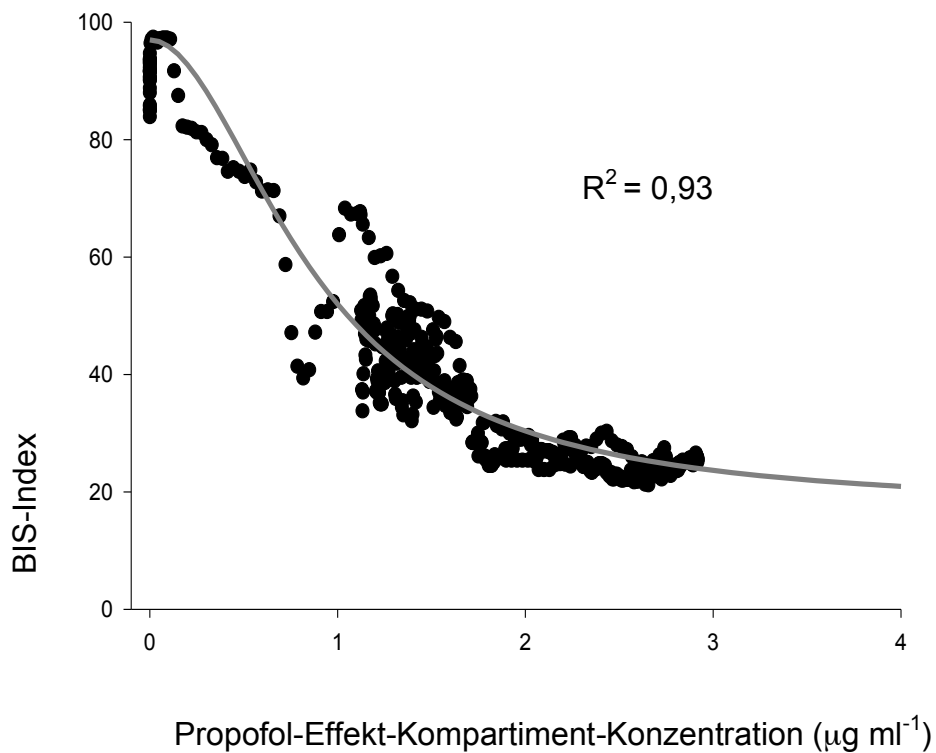


**Abb.22:** Berechnete Propofol-Effekt-Kompartiment-Konzentration versus gemessenen BIS-Index für die Patientin mit dem höchsten  $R^2 = 0,98$



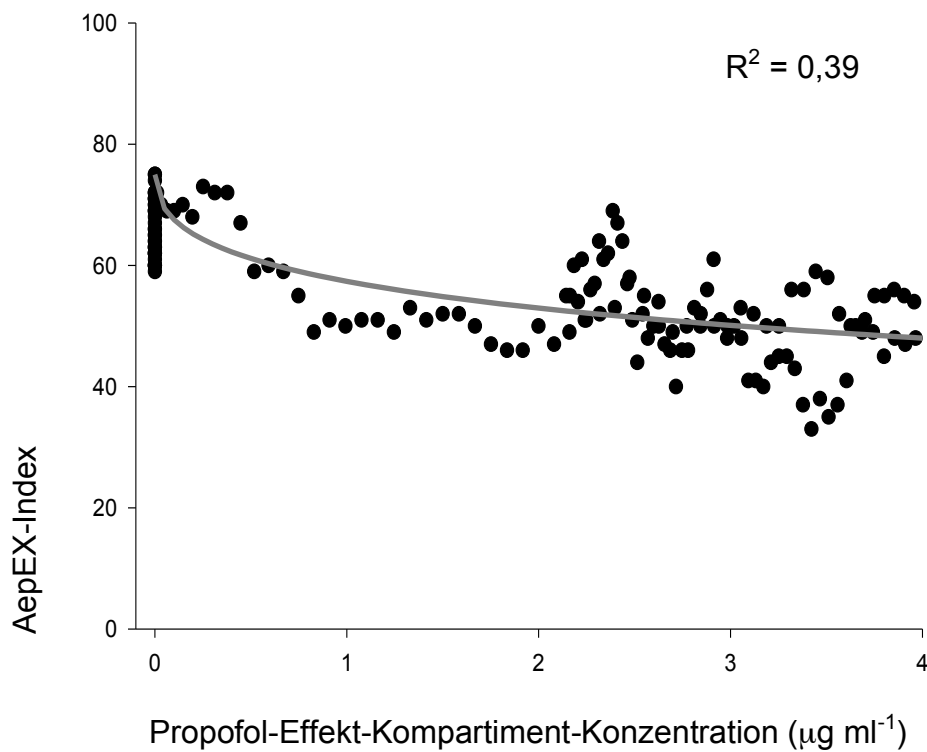
**Abb.23:** Berechnete Propofol-Effekt-Kompartiment-Konzentration versus gemessenen aepEX-Index für die Patientin mit dem höchsten  $R^2 = 0,97$

In Abbildung 24 und 25 werden die Dosis-Wirkungskurven der Patientinnen mit den niedrigsten  $R^2$ -Werten (BIS-Index 0,93; aepEX-Index 0,39) dargestellt.



**Abb.24:** Berechnete Propofol-Effekt-Kompartiment-Konzentration versus gemessenen BIS-Index für die Patientin mit dem niedrigsten  $R^2 = 0,93$





**Abb.25:** Berechnete Propofol-Effekt-Kompartiment-Konzentration versus gemessenen aepEX-Index für die Patientin mit dem niedrigsten R<sup>2</sup> = 0,39

Für die gesamte Studienpopulation ergab sich ein durchschnittliches Bestimmtheitsmaß von  $R^2 = 0,96 \pm 0,02$  und eine Vorhersagewahrscheinlichkeit von  $P_k = 0,88 \pm 0,03$  für den BIS-Index. Die Verwendung des aepEX-Index führte zu niedrigeren Werten:  $R^2$  von  $0,71 \pm 0,26$  bzw.  $P_k$  von  $0,79 \pm 0,05$  (Tabelle 4.3).

Für die Äquilibrationkonstante  $k_{e0}$  ergab sich für den BIS-Index ein Wert von  $0,14 \pm 0,04$  für den aepEX-Index von  $0,34 \pm 0,15$  (Tabelle 4.3).

Die pharmakodynamischen Parameter sind in Tabelle 4.3 dargestellt.

**Tab. 4.3:** pharmakodynamische Parameter

	<b>BIS-Index</b>	<b>aepEX-Index</b>
<b><math>k_{e0}</math> (<math>\text{min}^{-1}</math>)</b>	$0,14 \pm 0,04$	$0,34 \pm 0,15$
<b><math>E_0</math> (Index Wert)</b>	$96 \pm 3$	$78 \pm 11^*$
<b><math>E_{\max}</math> (Index Wert)</b>	$77 \pm 6$	$56 \pm 9^*$
<b><math>C_{50}</math> (<math>\text{mg ml}^{-1}</math>)</b>	$2,2 \pm 0,9$	$2,7 \pm 1,7$
<b><math>\lambda</math></b>	$4,5 \pm 3,2$	$2,3 \pm 1,6^*$
<b><math>R^2</math></b>	$0,96 \pm 0,02$	$0,71 \pm 0,26^*$
<b><math>P_k</math></b>	$0,88 \pm 0,03$	$0,79 \pm 0,05^*$

$k_{e0}$  = Biophasenkonstante, beschreibt den Umverteilungsprozess aus dem Effektkompartiment

$E_0$  = Baseline Effekt

$E_{\max}$  = Maximaler Effekt

$C_{50}$  = Konzentration die 50% des maximalen Effekts ausmacht

$\lambda$  = beschreibt die Steilheit der Dosis-Wirkungs-Kurve

$R^2$  = Bestimmtheitsmaß/Determinationskoeffizienten, beschreibt den Zusammenhang zwischen aepEX-Index/BIS-Index und Propofol-Effekt-Kompartiment-Konzentration

$P_k$  = Vorhersagewahrscheinlichkeit, Prediction probability

Die Werte sind Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung

\*  $p < 0.05$  t-test BIS- versus aepEX-Index

## **5. Diskussion**

### **5.1 Zusammenfassung der Studienergebnisse**

In der vorliegenden Untersuchung zeigten sich beim wachen Patienten höhere intra- und interindividuelle Schwankungen der Index-Werte für den aepEX-Index im Vergleich zum BIS-Index. BIS- und aepEX-Index können den Übergang von Bewusstsein zur Bewusstlosigkeit gut vorhersagen. Allerdings war die Vorhersagewahrscheinlichkeit für den BIS-Wert höher als für den aepEX-Index. Die Korrelation zwischen dem gemessenen Index und der berechneten Propofol- Effekt-Kompartiment-Konzentration ist besser für den BIS-Index als für den aepEX-Index. Der BIS-Monitor zeigte insgesamt eine bessere Korrelation sowohl innerhalb eines PK/PD-Modells als auch für die klinischen Endpunkte als der aepEX-Monitor.

### **5.2 Entwicklung der EEG- und AEP-Analyse zur Messung der Narkosetiefe**

Die EEG-Analyse ist zum Monitoring der Narkosetiefe weit verbreitet [Bruhn, 2006]. Während die Reduktion der intraoperativen Wachheit [Ekman, 2004; Myles, 2004], die Einsparung von Anästhetika und die Verkürzung der Aufwachzeiten [Gan, 1997] bei der EEG-gesteuerten Anästhesie in vielen Studien gezeigt werden konnten, konnten andere Untersuchungen die Reduktion der intraoperativen Wachheit nicht reproduzieren [Avidan, 2008; Avidan, 2011].

Verschiedene mathematische Algorithmen wurden zur Umrechnung des Roh-EEG in einen Index-Wert entwickelt und in kommerziell erhältliche EEG-Interpretationssysteme implementiert. Neben dem spontanen Roh-EEG können auch akustisch evozierte Potenziale aus dem Roh-EEG extrahiert werden. Es ist bekannt, dass die MAEP (mittlere Komponenten der akustisch evozierten Potenziale) dosisabhängige Veränderungen in Verbindung mit Anästhetika zeigen [Davies, 1996; Thornton, 1989]. Weiterhin wurde vermutet, dass die MAEP den Übergang von Bewusstsein zur Bewusstlosigkeit besser vorhersagen können als die Analyse des spontanen EEG [Gajraj, 1998, Gajraj, 1999]. In einer Studie aus Schweden zeigte Jildenstal eine deutliche Einsparung von Anästhetika und eine dadurch erhöhte Kreislaufstabilität bei Patienten bei einer anhand von AEP-Signalen gesteuerten Narkose [Jildenstal, 2011].

Grundlagen für die Entwicklung von AEP-Monitoren waren Studien die MAEP „offline“ analysierten. Die Berechnung und Interpretation erfolgte also erst nach der Beendigung der Anästhesie. Für den Einsatz von MAEP zur Dosierung von Anästhetika wird jedoch natürlich ein „online“ berechneter MAEP-Index benötigt. Der A-line Monitor (Danmeter, Odense, Denmark) mit dem dazu passenden AAI-Index war der erste kommerziell erhältliche MAEP-Monitor, der zur intraoperativen Nutzung eingeführt wurde. In ersten klinischen Validierungsstudien zeigten sich jedoch erhebliche Mängel. Zum Beispiel gab es große Unterschiede zwischen den „Baseline“-Werten und eine geringe oder gar keine Korrelation mit den Anästhetika-Konzentrationen. Bei der Gabe von höheren Anästhetika-Konzentrationen wurden diese nicht erkannt. Die Erstellung eines PK/PD-Modells war nicht möglich [Kreuer, 2003; Kreuer, 2004]. Dies führte zu einer Weiterentwicklung des Algorithmus. Der AAI-Monitor wurde unter anderem durch das Integrieren von Parametern aus dem Spontan-EEG in die Berechnung des Index-Wertes optimiert. Der neu entwickelte AAI2-Monitor führte zu besseren Korrelationen als das Vorgänger Modell [Vereecke, 2005].

In den letzten Jahren wurde ein neuer MAEP-Monitor, der aepEX-Monitor, entwickelt. Dessen Algorithmus unterscheidet sich vom AAI-Monitor Algorithmus vermutlich erheblich. Der hinterlegte Interpretationsalgorithmus ist von der Herstellerfirma allerdings nicht veröffentlicht worden. Da allerdings von dem wissenschaftlichen Entwicklerteam (Kenny et al.) mit einem Index-Algorithmus seit über 10 Jahre „offline“ MAEP-Berechnungen durchgeführt werden, ist die Vermutung legitim, dass dieser im aepEX-Monitor eingesetzt wird [Mantzaridis, 1997]. Dieser Algorithmus ist publiziert:

Die Wellenform der AEP-Signale wird dabei untersucht. Der aepEX-Index wird vermutlich mathematisch als Summe der Quadratwurzeln der absoluten Differenz zwischen zwei aufeinanderfolgenden 0,56 ms langen Segmenten der AEP-Welle berechnet [Schraag, 2006; Doi, 1997; Mantzaridis, 1997].

### 5.3 Diskussion der eigenen Studiendaten

In unserer Studie verglichen wir den aepEX-Index und den BIS-Wert als Maß für die klinische Wirkung von Propofol.

Wir fanden höhere intra- und interindividuelle Schwankungen der Baseline-Werte für den aepEX-Index im Vergleich zum Bispektral-Index. Die aepEX-Index Baseline-Werte befanden sich in einem Bereich zwischen 49 und 99, während sich die zugehörigen BIS-Index Werte zwischen 75 und 98 bewegten. Ein 1:1 Vergleich der aepEX- und BIS-Index Werte ist dadurch nicht möglich. Die durchschnittlichen aepEX-Werte bei wachen Patienten waren in unserer Studie  $69 \pm 14$ . Diese stimmen gut mit den Werten zwischen 69,1 und 70,2 einer vorhergehenden Studie überein [Milne, 2003]. Höhere intra- und interindividuelle Schwankungen der Baseline-Werte wurden ebenso beim AAI-Index festgestellt [Vereecke, 2005]. Diese Informationen lassen eine „von Natur aus“ höhere Variabilität der mittleren akustisch evozierten Potenziale (MAEP) vermuten. Die aus dem Spontan-EEG errechneten Baseline-Werte des BIS-Index weisen hingegen stabile Werte mit einer geringen intra- und interindividuellen Schwankung auf. Die durchschnittlichen BIS-Index Werte bei wachen Patienten waren in unserer Studie  $95 \pm 6$ .

Struys et al. empfiehlt für den AAI2-Monitor alle AAI 2-Werte  $\geq 60$  auf einen Wert von 60 festzulegen [Vereecke, 2005]. Diese Maßnahme würde die intra- und interindividuellen Schwankungen der Baseline-Werte bei wachen Patienten reduzieren. Vereecke zeigte eine signifikant höhere Korrelation zwischen AAI-Index und Propofol-Effekt-Kompartiment-Konzentration, wenn alle AAI-Index Werte über 60 auf einen Wert von 60 festgelegt wurden [Vereecke, 2005]. Weitere Studien werden benötigt, um zu klären, ob diese Ergebnisse mit einer künstlichen Überschätzung der Leistung des AAI-Index einhergehen oder ob diese Maßnahme tatsächlich eine bessere Korrelation mit der Anästhetika-Konzentration und somit eine bessere Messung der Narkosetiefe ermöglicht. Dieses Vorgehen wären auch für den aepEX-Monitor möglich.

Wir konnten keinen signifikanten Unterschied in der Vorhersagewahrscheinlichkeit (Pk) für Bewusstsein vs. Bewusstlosigkeit zwischen BIS- und aepEX-Index feststellen. Allerdings dürfte dies an einer nicht ausreichenden Power unserer Studie liegen. Vorherige Studien zeigten für den AAI-Monitor eine ähnliche Vorhersagewahrscheinlichkeit für Bewusstsein vs. Bewusstlosigkeit im Vergleich zum BIS Monitor [Hadzidiakos, 2006]. Kreuer zeigte eine signifikant bessere

Vorhersagewahrscheinlichkeit für klinische Endpunkte für den BIS-Monitor im Vergleich zum AAI-Monitor [Kreuer, 2006; Kreuer, 2003]. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu vorherigen Studienergebnissen, die über die Überlegenheit von AEP-Index-Werten im Vergleich zum BIS-Index für die Vorhersagewahrscheinlichkeit von Bewusstsein vs. Bewusstlosigkeit berichten [Gajraj, 1998; Gajraj, 1998]. Genauso kontrastierend sind die Ergebnisse einer Studie, die die besseren Leistungen des AEP-Index gegenüber dem BIS-Index im Vorhersagen des Ramsay sedation score auf einer Intensivstation festgestellt hat [Doi, 2005].

Zur Analyse der Dosis-Wirkungs Kurven benutzten wir 2 Methoden:

die Berechnung des Determinationskoeffizienten ( $R^2$ ) und die Modell-unabhängige berechnete Vorhersagewahrscheinlichkeit ( $P_k$ ).

Wir fanden eine geringere Korrelation ( $R^2$ ) zwischen aepEX-Index und Propofol-Effekt-Kompartiment-Konzentration im Vergleich zum BIS-Index. Ebenso war die Vorhersagewahrscheinlichkeit ( $P_k$ ) zwischen aepEX-Index und Propofol-Effekt-Kompartiment-Konzentration im Vergleich zum BIS-Index geringer. Während beim AAI-Monitor eine deutlich geringere Korrelation zwischen AAI-Index und Anästhetika-Konzentration berichtet wurde [Kreuer, 2004], sind unsere Ergebnisse vergleichbar mit Studien mit dem AAI2-Monitor, die eine leicht geringere [Ironfield, 2007] bis gleiche [Vereecke, 2005] Korrelation im Vergleich zum BIS-Monitor fanden.

Eine zukünftige Anwendung von AEP- oder EEG-Monitoren ist die Anwendung als sogenannte „closed loop“ Narkoseführung. Bei der „closed loop“ Narkoseführung wird die durch die TCI-Pumpe aufrechterhaltene Ziel-Propofol-Plasma-Konzentration an die gemessenen Index-Werte angepasst, wobei ein festgelegter Index-Wert als Ziel-Index gilt [Schraag, 2006]. Im Detail wird die Differenz zwischen dem gemessenen aepEX-Index und dem vom Anästhesisten festgelegten Ziel aepEX-Index in einen Algorithmus implementiert, aus dem eine neue Ziel-Propofol Plasma-Konzentration errechnet wird. Eine „closed loop“ Narkose wurde bereits erfolgreich mit dem aepEX durchgeführt [Milne, 2003; Kenny, 1999]. Allerdings muss diskutiert werden, ob die derzeit erreichbare Korrelation zwischen gemessenem Index und Anästhetika-Konzentration für eine automatisierte Narkoseführung ausreichend ist.

In der klinischen Praxis werden keine Propofol-Mono-Narkosen durchgeführt. Es ist üblich, Propofol mit einem Opioid zu kombinieren. Durch das zusätzliche Verabreichen eines Opioids kann die notwendige Propofol-Dosis zum

Aufrechterhalten einer ausreichenden Narkosetiefe wesentlich reduziert werden [Vuyk, 1995; Minto, 2000; Tooley, 2004]. Es gibt aktuell unterschiedliche Untersuchungen über die Dosis-abhängige Interaktion von Opioiden kombiniert mit Hypnotika auf die MAEP. Schraag zeigte in einer Studie, dass Remifentanyl keinen signifikanten Effekt auf akustisch evozierte Potenziale während einer Einleitung mit Propofol hat [Schraag, 2006]. Der Abfall des aepEX-Index war deutlich ausgeprägter bei Patienten nach alleiniger Propofol-Gabe als unter einer kombinierten Remifentanyl/Propofol Gabe. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Ergebnissen von Crabb [Crabb, 1996], der einen signifikanten Dosis-abhängigen Effekt von Remifentanyl auf die Pa und Nb Amplituden der AEP-Welle während Isofluran-Narkose zeigte. Tooley konnte ebenso wie Schraag zeigen, dass die Gabe von Alfentanyl zwar die notwendige Propofoldosis erniedrigt, jedoch die MAEP nicht beeinflusst [Tooley, 2004]. Ähnliche Ergebnisse zeigte Schwender für die Opiode Sufentanyl, Alfentanyl, Morphin und Fentanyl [Schwender, 1993; Schwender, 1995]. Diese Ergebnisse würden ebenfalls zu Schwierigkeiten bei einer „closed loop“ Narkoseführung führen. Bei der Kombination von Propofol mit einem Opioid würde der Opioid-Anteil an der „Narkosetiefe“ nicht erkannt werden. Die gemessenen aepEX-Index Werte würden zu falsch hohen Propofol-Dosierungen führen.

Wir führten unsere Studie während der Einleitung einer Anästhesie durch. Dieses Vorgehen erlaubte die Untersuchung des alleinigen Effekts von Propofol auf aepEX- und BIS-Index, ohne dass ein Opioid verwendet werden musste. Ein PK/PD-Modell während der alleinigen Gabe eines Medikamentes ist eine Voraussetzung für weitere Studien, die die Erstellung von Interaktionsmodellen zwischen zwei Pharmaka zum Ziel haben.

Zahlreiche Studien haben eine gute Steuerung der Narkose anhand des BIS-Monitors sowohl für intravenöse als auch für volatile Anästhetika gezeigt [Kreuer, 2006; Kreuer, 2003]. In den letzten Jahren wurde in mehreren Studien die Korrelation zwischen aepEX- oder AAI-Index und der Konzentration von volatilen Anästhetika untersucht.

Ichikawa untersuchte die Wirkung von N<sub>2</sub>O auf den aepEX-Index [Ichikawa, 2012]. Er zeigte, dass eine endtidale N<sub>2</sub>O-Konzentration von 67% den aepEX-Index nur gering beeinflusst, während der OAA/S Score (observer's assessment of alertness/sedation scale) deutlich abnimmt. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit

Untersuchungen des BIS-Monitors. Barr zeigte, dass die über Inhalation von 70% N<sub>2</sub>O erzeugte Bewusstlosigkeit nicht vom BIS-Monitor erkannt wird [Barr, 1999]. Rampil zeigte, dass sich bei der Inhalation von 50% N<sub>2</sub>O zwar das EEG verändert, jedoch der BIS-Index sowie der OAA/S Score unverändert bleiben [Rampil, 1998].

Stoppe konnte eine adäquate Anzeige der Narkosetiefe durch den aepEX-Index unter Remifentanil/Xenon sowie Remifentanil/Sevofluran Narkose nachweisen [Stoppe, 2012]. Dabei fielen bei Ausleitung signifikant niedrigere BIS-Index Werte in der Remifentanil/Xenon Gruppe auf als in der Remifentanil/Sevofluran Gruppe auf. Die Erklärung dafür findet sich in der schnellen Pharmakokinetik von Xenon. Der schnelle Abfall der Xenon-Konzentration in der Ausleitungsphase wird nicht adäquat vom BIS-Algorithmus erkannt. Unter Xenon-Narkose scheint der aepEX-Index besonders in der Ausleitungsphase dem BIS-Index gegenüber Vorteile zu bieten.

Fahlenkamp machte den Vergleich zwischen AAI-Index und BIS-Index während Remifentanil/Xenon und Remifentanil/Sevoflurane Narkose [Fahlenkamp, 2010]. Er konnte eine adäquate Anzeige der Narkosetiefe durch den BIS-Index bei einer balancierten Xenon Narkose feststellen. Auch hier zeigten sich zur Ausleitungsphase niedrigere BIS-Index-Werte bei der Verwendung von Xenon im Vergleich zu einer Sevofluran-Kontroll-Gruppe. Allerdings zeigte sich dabei eine kontinuierliche Steigerung des AAI-Index nach 55 Minuten einer Xenon/Remifentanil Narkose. Kein Patient dieser Untersuchung berichtete über Awareness. Die Ursache für diese Steigerung der AAI-Index-Werte bleibt unklar.

Nur wenige Studien haben bisher die beiden AEP-Monitore zur Messung der Narkosetiefe verglichen. Der Grund dafür ist, dass die Verwendung von 2 AEP-Monitoren nicht am gleichen Patienten möglich ist. Bei den beiden kommerziell erhältlichen Systemen kann nur der Kopfhörer eines Monitors dem Patienten aufgesetzt werden.

Nishiyama verglich den AAI-Index mit dem aepEX-Index während einer Propofol/Fentanyl/N<sub>2</sub>O Narkose [Nishiyama, 2009]. Er bildete dazu 2 Patientengruppen. Bei einer vergleichbaren Narkosetiefe waren die AAI-Index Werte signifikant niedriger als die aepEX-Index Werte. Der AAI-Monitor konnte besser eine Reaktion auf einen standardisierten Schmerzreiz (Plazierung der Larynxmaske, Hautschnitt) erkennen



als der aepEX-Monitor. Das Wiedererlangen eines adäquaten Index nach Störungen durch elektrisches Kautern war schneller beim AAI-Index im Vergleich zum aepEX-Index. Diese Informationen sprechen dafür, dass der aepEX-Algorithmus schnelle Veränderungen der AEP langsamer detektiert als der AAI-Monitor.

Kurita untersuchte die Vorhersagewahrscheinlichkeit des aepEX im Vergleich zu BIS zum Hautschnitt während einer Sevofluran-Narkose [Kurita, 2001]. Er konnte eine signifikant bessere Vorhersagewahrscheinlichkeit des aepEX- im Vergleich zum BIS-Index für eine Patienten-Reaktion auf den Hautschnitt zeigen. Für den BIS-Index zeigten zahlreiche Studien eine niedrigere Vorhersagewahrscheinlichkeit für die analgetischen Endpunkte einer Allgemeinanästhesie im Gegensatz zu hypnotischen Endpunkten [Kato, 1998; Bruhn, 2003]. Die unterschiedlichen anatomischen Hirnareale für Analgesie und Hypnose können diesen Unterschied erklären.

In unserer Studie verglichen wir den aepEX-Index mit dem BIS-Index während der Einleitung mit Propofol. Die Reaktion auf Schmerzreize wurde dabei nicht untersucht. Die Patientinnen wurden über eine Maske beatmet. Die Intubation erfolgte erst nach Abschluss der Studie und einer Opioid Gabe.

Wir untersuchten die Korrelation zwischen aepEX-Index oder BIS-Index und der Effekt-Kompartiment-Konzentration von Propofol bis zu einem minimalen BIS-Index von 20. Das Auftreten von Burst-Suppression-Mustern im EEG wurde nicht untersucht. Es ergaben sich daher aus unserer Studie keine weiteren Informationen über das Verhalten vom aepEX-Index unter Burst-Suppression. Für den BIS-Monitor konnte ein lineares Abnehmen des BIS-Index ab einer Burst-Suppression-Ratio über 40% festgestellt werden [Kreuer, 2004; Bruhn, 2001].

Der aepEX-Kopfhörer liefert Klicks mit einer Frequenz von 7 Hz und einer Stärke von 70 dB über der individuellen Hörschwelle. Das Hörvermögen der Patientinnen wurde präoperativ nicht mittels eines Audiogramms untersucht. Das Gehör der Patientinnen wurde nur klinisch überprüft. Patientinnen mit einer so bereits detektierbaren Hörminderung wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Eine genaue Aussage inwieweit ein schlechteres Hörvermögen den aepEX-Index beeinflusst ist daher unklar.

Interessant ist in diesem Kontext die Wirkung der vom aepEX-Kopfhörer abgegebenen Klicks auf die Messung des BIS-Index. Die zeitgleiche Anwendung von zwei Monitoren zur Erhebung der Narkosetiefe ist im klinischen Alltag nicht praktikabel, könnte aber im Rahmen unserer Studie den BIS-Wert beeinflusst haben. Nishiyama stellte einen signifikanten Anstieg der BIS-Index-Werte während der Abgabe von Klicks über Kopfhörer im Rahmen eines AAI-Monitorings bei einer Propofolnarkose fest [Nishiyama, 2008]. Der Anstieg war bei einem BIS-Index-Wert von 60 maximal. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Kreuer et al. [Kreuer, 2003], in dessen Studie es zu keinem signifikanten Unterschied der BIS-Index-Werte zwischen alleiniger und kombinierter Verwendung mit dem AAI-Monitor kam.

In unserer Studie wurde die Propofol-Plasma-Konzentration nicht gemessen, sondern wurde mittels des Parametersatzes nach Schnider berechnet [Schnider, 1999]. Zur Berechnung der Propofol-Effekt-Kompartiment-Konzentration wurde für jeden einzelnen Patienten der  $k_{e0}$  Wert so optimiert, dass der Determinationskoeffizient  $R^2$  maximiert ist. Der so berechnete  $k_{e0}$ -Mittelwert war deutlich niedriger für den BIS-Index als für den aepEX-Index. Daraus ergaben sich höhere Propofol-Effekt-Kompartiment-Konzentrationen für den BIS-Index als für den aepEX-Index.

In einem Vergleich des BIS-Monitors mit dem Narcotrend-EEG-Monitor während Propofol-Narkosen [Kreuer, 2004] wurde ebenfalls für den BIS-Monitor nach individueller Optimierung ein niedrigerer  $k_{e0}$ -Wert berechnet als für den Narcotrend-Monitor. Man erklärte sich diesen Unterschied durch unterschiedlich lange Berechnungsintervalle der Index-Werte nämlich 30 Sekunden für BIS- und 20 Sekunden für Narcotrend-Monitor. Wir wählten für den BIS-Index eine gleitende Mittelung über ein Zeitfenster von 15 Sekunden. Die Berechnung des gleitenden Mittelwertes für den aepEX-Index erfolgte 7 Mal pro Sekunde nach jedem neu aufgenommenen AEP-Sweep. Das Berechnungsintervall für den aepEX-Index ist somit deutlich kürzer im Vergleich zum BIS-Index und könnte - passend zu den Ergebnissen von Kreuer et al. - den höheren  $k_{e0}$  Wert für den aepEX-Index im Vergleich zum BIS-Index erklären.

In vielen Fällen von intraoperativer Wachheit berichten die Patienten über akustische Wahrnehmungen wie zum Beispiel Gespräche im OP oder Geräusche. Aus diesem Grund erscheint eine Überwachung von AEP-Signalen zur Vermeidung von Awareness sinnvoll. Schwender konnte in mehreren Studien feststellen, dass intraoperative Wachheit mit unveränderten MAEP einhergeht [Schwender, 1994; Schwender, 1996].

## **5.4 Fazit der vorliegenden Studie**

Die Korrelation zwischen aepEX-Index und Propofol-Effekt-Kompartiment-Konzentration war geringer im Vergleich zur Korrelation zwischen Bispektral-Index und Propofol-Effekt-Kompartiment-Konzentration. Für die Vorhersage von klinischen Endpunkten zeigten sich Vorteile für den BIS-Monitor, diese waren allerdings nicht signifikant.

Weitere Studien, in denen die Korrelation zwischen aepEX-Index-Werten und der Konzentration volatiler Anästhetika untersucht werden, sowie die Analyse des aepEX-Monitors bei hohen Anästhetikakonzentrationen mit Burst-Suppression sind erforderlich.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge JA, Saager L, Turner MS, Rao S, Bottros M, Hantler C, Jacobsohn E, Evers AS. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med* 2008; 358: 1097-108
2. Avidan MS, Jacobsohn E, Glick D, Burnside BA, Zhang L, Villafranca A, Karl L, Kamal S, Torres B, O'Connor M, Evers AS, Gradwohl S, Lin N, Palanca BJ, Mashour GA, BAG-RECALL Research Group. Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population. *N Engl J Med* 2011; 365: 591-600
3. Bannister CF, Brosius KK, Sigl JC, Meyer BJ, Sebel PS. The effect of bispectral index monitoring on anesthetic use and recovery in children anesthetized with sevoflurane in nitrous oxide. *Anesth analg* 2001; 92: 877-81
4. Barr G, Jakobsson JG, Owall A, Anderson RE. Nitrous oxide does not alter bispectral index: Study with nitrous oxide as a sole agent and as adjunct to i.v. anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82: 827-830
5. Berger H. Über das Elektroenkephalogram des Menschen. *Arch. f. Psychiat.* 1929; 87: 527-570
6. Bowerman B, O'Connell R. Simple coefficients of determination and correlation, linear statistical models (an applied approach). PWS-KENT, Boston, 1990; 174-183
7. Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL. BIS and burst suppression: revealing a part of the BIS algorithm. *J Clin Monit Comput* 2000; 16: 593-596
8. Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL. Electromyographic activity falsely elevates the bispectral index. *Anesthesiology* 2000; 92: 1485-1487
9. Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL. Onset of propofol-induced burst suppression may be correctly detected as deepening of anaesthesia by approximate entropy but not by bispectral index. *Br J Anaesth* 2001; 87: 505-507
10. Bruhn J. Vergleich verschiedener EEG-Parameter: Spektrale Eckfrequenz 95, approximate Entropie und Bispektralindex. *Anaesthesiol Intensivmed* 2003; 44: 17-21
11. Bruhn J, Bouillon TW, Radulescu L, Hoeft A, Bertaccini E, Shafer SL. Correlation of approximate entropy, bispectral index and spectral edge frequency 95

(SEF 95) with clinical signs of „anesthetic depth“ during co-administration of propofol and remifentanil. *Anesthesiology* 2003; 98: 621-627

12. Bruhn J, Kreuer S, Bischoff P, Kessler P, Schmidt GN, Grzesiak A, Wilhelm W. Bispectral index and A-line AAI index as guidance for desflurane-remifentanil anaesthesia compared with a standard practice group: a multicentre study. *Br J Anaesth* 2005; 94: 63-9

13. Bruhn J, Myles PS, Sneyd R, Struys MM. Depth of anaesthesia monitoring: what's available, what's validated and what's next? *Br J Anaesthesia* 2006; 97: 85-94

14. Crabb I, Thornton C, Konieczko KM, Chan A, Aquilina R, Frazer N, Dore CJ, Newton DE. Remifentanil reduces auditory and somatosensory evoked responses during isoflurane anaesthesia in a dose-dependent manner. *Brit J Anaesthesia* 1996; 76: 795-801

15. Davies FW, Mantzaridis H, Kenny GN, Fisher AC. Middle latency auditory evoked potentials during repeated transitions from consciousness to unconsciousness. *Anaesthesia* 1996; 51: 107-13

16. Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GN. Relationship between calculated blood concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anesthesia: comparison of bispektral index, spectral edge frequency, median frequency and auditory evoked potential index. *Br J Anaesth* 1997; 78: 180-184

17. Doi M, Morita K, Mantzaridis H, Sato S, Kenny GNC. Prediction of responses to various stimuli during sedation: a comparison of three EEG variables. *Intensive Care Med* 2005; 31: 41-7

18. Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C, Sandin R. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 20-6

19. Fahlenkamp AV, Peters D, Biener IA, Billoet C, Apfel CC, Rossaint R, Coburn M. Evaluation of bispectral index and auditory evoked potentials for hypnotic depth monitoring during balanced xenon anaesthesia compared with sevoflurane. *Brit J Anaesthesia* 2010; 105: 334-41

20. Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H, Kenny GN. Analysis of the EEG bispectrum, auditory evoked potentials and the EEG power spectrum during repeated transitions from consciousness to unconsciousness. *Br J Anaesth* 1998; 80: 46-52

21. Gajraj R.J, Doi M, Mantzaridis H, Kenny G.N.C. Comparison of bispectral EEG analysis and auditory evoked potentials for monitoring depth of anaesthesia during propofol anaesthesia. *Brit J Anaesthesia* 1998; 82: 672-8
22. Gan T, Glass P, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87: 808-815
23. Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG. Effect on the electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity. *Arch Intern Med* 1937; 60: 154-66
24. Glass PS, Bloom M, Kears L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 836-847
25. Guedel A.E. Inhalation anaesthesia: a fundamental guide, Macmillan, New York, 1937
26. Guignard B, Coste C, Menigaux C, Chauvin M. Reduced isoflurane consumption with bispektral index monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 308-314
27. Heneghan C, Thornton C, Navaratnarajah M, Jones J. Effect of isoflurane on the auditory evoked response in man. *Br J Anaesth* 1987; 59: 277-82
28. Hadzidiakos D, Petersen S, Baars J, Herold K, Rehberg B. Comparison of a new composite index based on midlatency auditory evoked potentials and electroencephalographic parameters with bispectral index (BIS) during moderate propofol sedation. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23: 931-6
29. Hill AV. The possible effect of the aggregation of the molecules of hemoglobin on its dissociation curves. *J Physiol* 1910; 40: iv-vii
30. Ironfield CM, Davidson AJ. AEP-monitor/2 derived, composite auditory evoked potential index (AAI-1.6) and bispectral index as predictors of sevoflurane concentrations in children. *Paediatr Anaesth* 2007; 17: 452-9
31. Ishikawa J, Taira K, Nishiyama K, Endo M. Auditory evoked potential index does not correlate with observer assessment of alertness and sedation score during 0,5% bupivacaine spinal anesthesia with nitrous oxide sedation alone. *J Anesth* 2012; 26: 400-404
32. Jasper H. The ten twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1958; 371-375

33. Jildenstal PK, Hallen JL, Rawal N, Gupta A, Berggren L. Effect of auditory evoked potential-guided anaesthesia on consumption of anaesthetics and early postoperative cognitive dysfunction: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28: 213-9
34. Katoh T, Suzuki A, Ikeda K. Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 1998; 88: 642-650
35. Kenny G.N.C, Mantzaridis H. Closed-loop control of propofol anaesthesia. *Brit J Anaesthesia* 1999; 83: 223-8
36. Kochs E, Stockmanns G, Thornton C, Nahm W, Kalkman CJ. Wavelet analysis of middle latency auditory evoked responses: calculation of an index for detection of awareness during propofol administration. *Anesthesiology* 2001; 95: 1141-1150
37. Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Altmann S, Wilhelm W. Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol-remifentanil anesthesia. *Anesthesiology* 2003; 99: 34-41
38. Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Hoepstein M, Wilhelm W. Comparison of Alaris AEP index and bispectral index during propofol-remifentanil anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003; 91: 336-40
39. Kreuer S, Wilhelm W, Bruhn J. The influence of the click stimulus of the Alaris AEP Monitor on the depth of anesthesia. *Anesthesia & Analgesia* 2003; 97: 604
40. Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Bauer C, Wilhelm W. Comparison of BIS and AAI as measures of anaesthetic drug effect during desflurane-remifentanil anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 1168-73
41. Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Bialas P, Wilhelm W. Comparability of Narcotrend index and bispectral index during propofol anaesthesia. *Brit J Anaesthesia* 2004; 93: 235-40
42. Kreuer S, Wilhelm W, Grundmann U, Larsen R, Bruhn J. Narcotrend Index versus Bispectral Index as Electroencephalogram measures of anesthetic drug effect during propofol anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*, 2004; 98: 692-7



43. Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Buchinger H, Wilhelm W. A-Line, Bispektral Index, and estimated Effect-Site Concentrations: A prediction of clinical end-points of anesthesia. *Anesth Analgesia* 2006; 102: 1141-6
44. Kreuer S, Bruhn J, Walter E, Larsen R. Comparative pharmacodynamic modeling using Bispectral and Narcotrend-Index with and without a pharmacodynamic plateau during sevoflurane anesthesia. *Anesthesia & Analgesia* 2008; 106: 1171-1181
45. Kugler J. Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis. Thieme, Stuttgart New York 1981
46. Kurita T, Doi M, Katoh T, Sano S, Mantzaridis H, Kenny GN. Auditory evoked potential index predicts the depth of sedation and movement in response to skin incision during sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 2001; 95: 364-70
47. Mantzaridis H, Kenny GNC. Auditory evoked potential index: a quantitative measure of changes in auditory evoked potentials during general anaesthesia. *Anaesthesia* 1997; 52: 1030-6
48. Milne SE, Kenny GNC, Schraag S. Propofol sparing effect of remifentanyl using closed loop anaesthesia. *Brit J Anaesth* 2003; 90: 623-9
49. Minto CF, Schnider TW, Short TG. Response surface model for anesthetic drug interaction. *Anesthesiology* 2000; 92: 1603-16
50. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1757-63
51. Nishiyama T. The effects of auditory evoked potential click sounds on bispectral index and entropy. *Anesth Analg* 2008; 107: 545-8
52. Nishiyama T. Comparison of the two different auditory evoked potentials index monitors in propofol-fentanyl-nitrous oxide anesthesia. *Journal of Clinical Anesthesia* 2009; 21: 551-554
53. Picton TW, Hillyard SA, Krausz HI, Galambos R. Human auditory evoked potentials. Evaluation of components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1974; 36: 179-190
54. Plourde G, Picton TW. Long-latency auditory evoked potentials during general anesthesia: N1 and P3 components. *Anesth Analg* 1991; 72: 342-350

55. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 98: 980-1002
56. Rampil IJ, Kim JS, Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI. Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. *Anesthesiology* 1998; 89: 671-677
57. Rehberg B, Bouillon T, Zinserling J, Hoeft A. Comparative pharmacodynamic modeling of the electroencephalography-slowness effect of isoflurane, sevoflurane, and desflurane. *Anesthesiology* 1999; 91: 397-405
58. Sakai T, Singh WD, Kudo T, Matsuki A. The effect of ketamine on clinical endpoints of hypnosis and EEG variables during propofol infusion. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 212-216
59. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Youngs EJ. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999; 90: 1502-1516
60. Schraag S, Flaschar J, Schleyer M, Georgieff M, Kenny GNC. The contribution of remifentanyl to middle latency auditory evoked potentials during induction of propofol anesthesia. *Anesth Analg* 2006; 103: 902-7
61. Schwender D, Keller I, Klasing S, Madler C. Akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenzen (AEPML) unter hochdosierter Opioidanalgesie. *Anaesthesist* 1990; 39: 299-305
62. Schwender D, Rimkus T, Haessler R, Klasing S, Pöppel E, Peter K. Effects of increasing doses of alfentanil, fentanyl and morphine on mid-latency auditory evoked potentials. *Br J Anaesth* 1993; 71: 622-8
63. Schwender D, Kaiser A, Klasing S, Faber-Züllig E, Golling W, Pöppel E, Peter K. Anesthesia with flunitrazepam/fentanyl and isoflurane/fentanyl. Unconscious perception and mid-latency auditory evoked potentials. *Anaesthesist* 1994; 43: 289-297
64. Schwender D, Klasing S, Conzen P, Finsterer U, Pöppel E, Peter K. Effects of anesthesia with increasing endexpiratory concentrations of sevoflurane on mid-latency auditory evoked potentials. *Anesth Analg* 1995; 80: 499-505
65. Schwender D, Weninger E, Dauser M, Klasing S, Pöppel E, Peter K. Anesthesia with increasing doses of sufentanil and midlatency auditory evoked potentials in humans. *Anesth Analg* 1995; 80: 499-505

66. Schwender D, Dauser M, Klasing S, Conzen P, Finsterer U, Peter K. Intraoperative awareness and auditory evoked potentials. *Anaesthesist* 1996; 46-51
67. Schwender D, Klasing S, Conzen P, Finsterer U, Pöppel E, Peter K. Mid-latency auditory evoked potentials during anaesthesia with increasing endexpiratory concentrations of desflurane. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 171-6
68. Schwender D, Kunze-Kronawitter H, Dietrich P, Klasing S, Forst H, Madler C. Conscious awareness during general anaesthesia: patient's perceptions, emotions, cognition and reactions. *Br J Anaesth* 1998; 80: 133-139
69. Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, Miller RD, Ham J. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 25: 358-371
70. Sigl J, Chamoun N. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit* 1994; 10: 392-404
71. Smith WD, Dutton RC, Smith NT. Measuring the performance of anesthetic depth indicators. *Anesthesiology* 1996; 84: 38-51
72. Song D, Girish P, White P. Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87: 842-848
73. Spahn DR, Gilliard N, Gardaz JP. Measurement of anesthesia depth: dream or necessity. *Anesthesist* 2001; 50: 229-30
74. Stoppe C, Peters D, Fahlenkamp A. V., Cremer J, Rex S, Schälte G, Rossaint R, Coburn M. aepEX monitor for the measurement of hypnotic depth in patients undergoing balanced xenon anaesthesia. *Brit J Anaesth* 2012; 108: 80-8
75. Thornton C, Konieczko K, Knight A, Kaul B, Jones J, Dore C, White D. Effect of propofol on the auditory evoked response and oesophageal contractility. *Br J Anaesth* 1989; 63: 411-7
76. Thornton C, Barrowcliffe MP, Konieczko KM, Ventham P, Doré CJ, Newton DE, Jones JG. The auditory evoked response as an indicator of awareness. *Brit J Anaesthesia* 1989; 63: 113-5
77. Tooley MA, Stapleton CL, Greenslade GL, Prys-Roberts C. Mid-latency auditory evoked response during propofol and alfentanil anaesthesia. *Brit J Anaesth* 2004; 92: 25-32

78. Vereecke HE, Vasquez PM, Jensen EW, Thas O, Vandenbroecke R, Mortier EP, Struys MM. New composite index based on midlatency auditory evoked potential and electroencephalographic parameters to optimize correlation with propofol effect site concentration: comparison with bispectral index and solitary used fast extracting auditory evoked potential index. *Anesthesiology* 2005; 103: 500-7
79. Vuyk J, Lim T. The pharmacodynamic interaction of propofol and alfentanil during lower abdominal surgery in women. *Anaesthesiology* 1995; 83: 8-22
80. Yli Hankala A, Vakkuri A, Annala P, Kortilla K. EEG bispektral index monitoring in sevoflurane or propofol anesthesia: analysis of direct costs and immediate recovery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 545-9
81. Yvert B, Crouzeix A, Bertrand O, Seither-Preisler A, Pantev C. Multiple supratemporal sources of magnetic and electric auditory evoked middle latency components in humans. *Cereb Cortex* 2001; 11: 411-23

## **7. Publikationen**

Die Arbeit wurde am 18 Oktober 2008 in Orlando, Florida auf dem American Society of Anesthesiologists meeting vorgestellt.

## **8. Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Thomas Volk, Direktor der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes, sowie dem ehemaligen Direktor Prof. Dr. med. Reinhard Larsen für die Möglichkeit der Verwirklichung meiner Studie.

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Sascha Kreuer, stellvertretender Direktor der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes, für die Überlassung des Themas bedanken. Herzlichen Dank für die kompetente und fürsorgliche Betreuung meiner Dissertation.

Außerdem möchte ich meinem Kollegen und Betreuer Herrn Dr. med. Heiko Buchinger von ganzem Herzen für die Hilfe zu Beginn meiner Dissertation danken.

Mein Dank gilt weiterhin Herrn Dr. rer. nat. Thomas Rau für die Unterstützung bei der graphischen Darstellung meiner Arbeit.

Meiner Freundin und Kollegin Frau Dr. med. Heike Knoll möchte ich von ganzem Herzen für die unermüdliche Motivation und Unterstützung zu jeder Tages- und Nachtzeit danken.

Und nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern Michèle und Gérard sowie meinem Bruder Joël von ganzem Herzen danken für die uneingeschränkte Unterstützung während meiner gesamten Ausbildung bis heute.

## 9. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name	Brigitte Tessaro
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	luxemburgisch
Geburtsdaten	08. August 1978 in Esch-sur-Alzette, Luxemburg
Eltern	Dr. rer. nat. Dipl.-Phys. Gérard Tessaro Michèle Tessaro, professeur de langue et littérature française

### Schulische Ausbildung

1984-1990	Grundschule in Esch-sur-Alzette, Luxemburg
1990-1997	Gymnasium in Esch-sur-Alzette, Luxemburg
07/1997	Abitur

### Studium

09/1997-07/1998	Medizinstudium am Centre Universitaire de Luxembourg
09/1998-07/2000	Medizinstudium an der Université Henri Poincaré in Nancy, Frankreich
09/2000-03/2003	Medizinstudium an der Université Louis Pasteur in Strasbourg, Frankreich
03/2003	Abschluß des Medizinstudiums an der Université Louis Pasteur in Strasbourg, Frankreich („certificat de synthèse clinique et thérapeutique“)
10/2003	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an der Ruhr-Universität Bochum

## **Beruflicher Werdegang**

01/2004-02/2005	Assistenzärztin der Klinik für Augenheilkunde der Städtischen Klinik in Frankfurt-Höchst
02/2005-07/2010	Assistenzärztin der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie der Universitätsklinik des Saarlandes, Homburg/Saar
08/2008	Erwerb der Zusatzbezeichnung Notfallmedizin
seit 07/2010	Fachärztin für Anästhesiologie an der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie der Universitätsklinik des Saarlandes, Homburg/Saar
11/2010	Erwerb des International Diploma in Mountain Medicine (Deutsche Gesellschaft für Berg- und Expeditionsmedizin)
seit 12/2011	Tätigkeit an der Interdisziplinären operativen Intensivstation der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie der Universitätsklinik des Saarlandes, Homburg/Saar zum Erwerb der Zusatzbezeichnung Intensivmedizin